

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Saad Dahleb Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département De Biologie

Mémoire de Fin d'Etude

En vue de l'obtention du Diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie et Physiologie de la Reproduction

Thème

Les effets des prolactinomes sur la fertilité humaine.

Soutenance prévu le 15 Septembre 2021

Présenté par :

Mlle BOUCHELOUCHE Sara.

Mlle EL MAHDI HEDJALA Fella.

Jury de soutenance :

Mme BIREME Z. Maître de Conférences « A » U.S.D.Blida1 Présidente

Mme KHALDOUN H. Maître de Conférences « A » U.S.D.Blida1 Examinatrice

Mme SAYAD M. Maître de Conférences « B » U.S.D.Blida1 Promotrice

Promotion : 2020-2021.

Remercîments

Avant tout, nous remercions "Allah" le tout puissant de nous avoir donné la santé, la force, le courage, la patience, la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles à fin d'accomplir ce modeste travail.

Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

*Nous adressons nos plus sincères remerciements à notre encadreur **Mme SAYAD M.**, qui nous dirigées ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa patience, ses conseils, sa grande disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour le temps qu'il a bien voulu nous consacrer et sans lui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.*

*Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de jury qui vont juger notre recherche **Mme BIREME Z.**, de nous fait l'honneur de présider ce jury. **Mme KHALDOUN H.**, d'avoir accepté d'évaluer et examiner ce travail.*

Nous souhaiterons également remercier nos professeurs de la faculté des sciences de la nature et de la vie pendant les cinq années de notre parcours.

A toute personne qui a participé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail et dont je n'ai pas mentionné les noms à travers les lignes ; je vous dis tous

A tous un grand Merci

Dédicace

Avant toute chose, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir accordé le courage, la force et la patience, Je dédie ce modeste travail à mes chères parents, pour leur soutien et leur aide précieuse tout au long de mon cursus, et pour leur affection tout au long de ma vie. Je vous aime.

A ma très chère sœur Roufaïda.

A mes chères frères Abd el raouf, Sidali et ishak.

A mes très chers amis : Assia, tinhinane, khadidja et Lamia.

A mon amie et mon binôme Fella avec qui j'ai partagé des moments inoubliables tout au long de notre étude et pendant la réalisation de ce travail, A tous ceux que j'aime. A tous ceux qui m'aiment.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

A toute personne qui a participé de près ou de loin dans la réalisation de Ce travail et dont je n'ai pas mentionné les noms à traverses lignes ; je vous Dis tous

A tous Merci infiniment

Sara

Dédicace

Tout d'abord dieu merci d'avoir me donner le courage et la patience pour faire ce travail

Je dédie ce modeste travail : A l'homme de ma vie, celui qui s'est sacrifié pour me voir réussir, à toi mon chère père Ali.

A ma vie et mon bonheur, la lumière de mes jours, la flamme de mon cœur, la source de mes efforts, mon exemple éternel, maman Leila.

Je vous aime, que dieu vous procure bonne santé et longue vie

A mon mari Hichem, que Dieu te protège et te réserve pour moi.

A mes chères sœurs Rima et Lamia, qui m'ont toujours aidé

A mes chers Mohamed Ali, Rayane et Alaa

A mes amies KHETIB Kadidja et BRADA Lamia

Et certainement à ma très belle copine, ma sœur Sara pour être aussi patiente avec moi, tolérer mes hauts et mes bas et être toujours avec moi quand j'en avais besoin de toi.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'étude

Fella

Résumé

Les prolactinomes sont des tumeurs bénignes les plus fréquentes. Ils sont la cause principale de l'hyperprolactinémie qui représente une situation clinique fréquente, elle est définie comme la persistance de concentrations élevées de prolactine (PRL) (supérieures aux normes) en dehors des situations physiologiques que sont la grossesse, le post partum et l'allaitement. L'objectif de ce travail étant la recherche des effets des prolactinomes chez le sexe féminin et masculin sur la fertilité. Afin de répondre à la problématique, nous avons sélectionné deux mémoires de fin d'étude (**Abboud, 2015 ; Ali cherif et Acherouf kebir 2017**) et 7 articles traitants de ce thème (**Etienne et al., 1997 ; Kreutzer et al., 2008 ; Ranko et al., 2015 ; Ilan et al., 2016 ; Frederick et al., 2017 ; Oksana et al., 2019 ; Almalki et al., 2020**).

Les résultats de ces études ont montré que les femmes sont généralement plus touchées que les hommes. Concernant l'âge moyen, le prolactinome est plus fréquemment retrouvé chez les femmes à un âge plus précoce par rapport aux hommes dans la plupart des études. Aussi, tous les résultats de ces études montrent que la concentration de prolactine est plus élevée chez les deux sexes par rapport au taux sérique normal. La différence entre les sexes dans le diamètre de la tumeur est présente même chez les jeunes patients. De plus, ils n'ont trouvé aucune corrélation dans les deux sexes entre la durée des symptômes et la taille de l'adénome. Par ailleurs, les effets de prolactinomes sont d'origine hormonale (irrégularités menstruelles, Galactorrhée et baisse de la libido). Les troubles de l'érection représentaient 42,85% des motifs de consultation.

Mots clés : Prolactinomes, tumeurs bénignes, fertilité, irrégularités menstruelles, Galactorrhée, baisse de la libido, troubles de l'érection.

Abstract

Prolactinomas are the most common benign tumors. They are the main cause of hyperprolactinemia which represent a frequent clinical situation; it is defined as the persistence of high concentrations of prolactin (PRL) (above the standards) outside the physiological situations such as pregnancy, post-partum and breastfeeding. The objective of this work is to research the effects of prolactinomas in females and males on fertility. In order to answer the problem, we selected two end of study theses (**Abboud, 2015 ; Ali cherif et Acherouf kebir 2017**) and 7 articles dealing with this theme (**Etienne et al., 1997 ; Kreutzer et al., 2008 ; Ranko et al., 2015 ; Ilan et al., 2016 ; Frederick et al., 2017 ; Oksana et al., 2019 ; Almalki et al., 2020**).

The results of these studies have shown that women are generally more affected than men. Regarding middle age, prolactinoma is found more frequently in women at an earlier age than in men in most studies. Also, all the results of these studies show that the concentration of prolactin is higher in both sexes compared to the normal serum level. The gender difference in tumor diameter is present even in young patients. In addition, they found no correlation in both sexes between the duration of symptoms and the size of the adenoma. In addition, the effects of prolactinomas are of hormonal origin (menstrual irregularities, galactorrhea and decreased libido). Erectile dysfunction accounted for 42.85% of the reasons for consultation.

Keywords: Prolactinomas, benign tumors, fertility, menstrual irregularities, Galactorrhea, decreased libido, erectile dysfunction.

المخلص

الأورام البرولاكتينية هي أكثر الأورام الحميدة شيوعاً. هم السبب الرئيسي لفرط برولاكتين الدم الذي يمثل حالة سريرية متكررة ، يتم تعريفه على أنه استمرار وجود تركيزات عالية من البرولاكتين (PRL) (أعلى من المعايير) خارج المواقع الفسيولوجية مثل الحمل وبعد الولادة والرضاعة الطبيعية. الهدف من هذا العمل هو البحث في آثار الأورام البرولاكتينية عند النساء والرجال على الخصوبة. و من أجل الرد على المشكلة، اخترنا مذكرتين (عبود ، 2015 ؛ علي شريف وأشرف كبير 2017) و 7 مقالات تتناول هذا الموضوع (إتيان وآخرون ، 1997 ؛ كروتزر وآخرون ، 2008 ؛ رانكو وآخرون. ، 2008 ؛ رانكو وآخرون ، 2015 ؛ إيلان وآخرون ، 2016 ؛ فريدريك وآخرون ، 2017 ؛ أوكسانا وآخرون ، 2019 ؛ المالكي وآخرون ، 2020).

أظهرت نتائج هذه الدراسات أن النساء بشكل عام أكثر تضرراً من الرجال. فيما يتعلق بمنتصف العمر ، تم العثور على الورم البرولاكتيني بشكل متكرر عند النساء في سن مبكرة أكثر من الرجال في معظم الدراسات. كما أظهرت جميع نتائج هذه الدراسات أن تركيز البرولاكتين أعلى في كلا الجنسين مقارنة بمستوى المصل الطبيعي. الاختلاف بين الجنسين في قطر الورم موجود عند المرضى الصغار. بالإضافة إلى ذلك، لم يجدوا أي ارتباط في كلا الجنسين بين مدة الأعراض وحجم الورم الحميد. فإن تأثيرات الأورام البرولاكتينية لها أصل هرموني (عدم انتظام الدورة الشهرية ، ثر اللين وانخفاض الرغبة الجنسية). يمثل ضعف الانتصاب 42.85% من أسباب الاستشارة.

الكلمات المفتاحية: الأورام البرولاكتينية ، الأورام الحميدة ، الخصوبة ، عدم انتظام الدورة الشهرية ، ثر اللين ، انخفاض الرغبة الجنسية ، ضعف الانتصاب.

SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre I : L'axe hypothalamo- hypophysaire et prolactinome	
I.1- Généralité sur l'axe hypothalamo-hypophysaire	3
I.1.1- Anatomie de l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	3
I.1.1.1- L'hypothalamus	3
I.1.1.2-L'hypophyse.....	4
I.1.2-Innervation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	7
I.1.3-Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans la reproduction.....	7
I.2-Pathologie de l'hypophys.....	9
I.2.2-1- Adénomes hypophysaires.....	9
I.2.3-Signe cliniques de l'adénome hypophysaire.....	9
I.2.4-Classification des adénomes hypophysaires.....	10
I.2.4.1- Classification fonctionnelle (biologique).....	10
I.2.4.2- Classification radiologique.....	10
II. Prolactinomes.....	10
II.1-Épidémiologie.....	11
II.2- L'hyperprolactinémie.....	11
II.3- Cause de l'hyperprolactinémie.....	12
II.4- Signes cliniques de l'hyperprolactinémie.....	12

II.5- Diagnostic de l'adénome a prolactine.....	13
II.5.1- Exploration morphologique.....	13
II.5.2- Exploration biologique.....	14
II.5.3- Exploration ophtalmologique.....	14
II.6- Fertilité et hyperprolactinémie.....	14
II.7- Ses effets sur la grossesse.....	14
II.7.1- Grossesse et l'hypophyse.....	14
II.8- Prise en charge thérapeutique.....	16
II.9.1- Traitement médicale.....	16
II.9.2- Chirurgie.....	17
II.9.3- Radiothérapie.....	18
III. Problème des œstrogènes.....	18
III.1.Prolactinome et contraception.....	18
III.2. Prolactinomes et désir de grossesse.....	19

Chapitre 2 : Matériel et Méthode

II-1 Objectif.....	21
II-2 Méthodes.....	21
• Stratégie de recherche.....	21
• Sélections des études.....	21
II-3 Extraction des données.....	21
II-3-1 mémoire 1(Ali cherif et Acherouf kebir 2017).....	21
II-3-2 mémoire 2 (Abboud, 2015).....	22
II-3-3 Article 1(Etienne et al., 1997).....	24
II-3-4 Article 2(Kreutzer et al., 2008).....	25

II-3-5 Article 3(Ranko et al., 2015).....	25
II-3-6 Article 4(Ilan et al., 2016).....	26
II-3-7 Article 5 (Frederick et al., 2017).....	26
II-3-8 Article 6 (Oksana et al., 2019).....	27
II-3-9 Article 7(Almalki et al., 2020).....	27

Chapitre III : Résultats et Discussion

III-1 Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine en fonction des différents paramètres.....	30
III-1-1 Répartition selon le sexe.....	32
III-1-2 Répartition selon l'âge.....	33
III-1-3Répartition selon le taux de la PRL et la taille des tumeurs	34
III-1-4 Répartition selon les signes apparents	35
III-1-5 Répartition selon l'évolution d'adénome.....	36
III-1-6 Répartition selon le traitement médical et chirurgical.....	36
Conclusion	41

Références bibliographiques

LA LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : Corticostimuline

AD : Agoniste dopaminergique

ADH : Hormone antidiurétique

BRC : Bromocriptine

CAB : Cabergoline

FSH : Hormone Folliculostimulante

GH : Hormone de croissance

GnRH : Hormone de Libération des Gonadotrophines Hypophysaires

HCA : Hôpital central de l'Armée

HCG : Hormone chorionique gonadotrope

I.H.C: Immunohistochimique

IRM : L'imagerie par résonance magnétique

LH : Hormone Lutéinisante

NPV : Noyau para-ventriculaire

NSO : Noyau supra-optique

OMS : L'Organisation Mondiale de la Santé

PRL: Prolactine

TDM: Tomodensitométrie

TRH: Thyrotropin releasing hormone

TS: Testostérone

TSH: Thyroid-Stimulating Hormone

LA LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans le Plan sagittal.....	4
Figure 2 : Anatomie de l'hypophyse	5
Figure 3 : Coupe histologique au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse après colorations avec le tétra chrome de Herlant.	6
Figure 4: Rôle des gonadotrophines dans la reproduction.	8
Figure 6 : Hypophyse normale, Macro adénome et micro adénome hypophysaire en IRM.	13
Figure 7 : Évolution physiologie du taux de prolactinémie (ng/mL) en cours de grossesse.....	15

LA LISTE DES TABLEAUX

I	Principales hormones antéhypophysaires.	7
II	Les 4 grades d'adénome hypophysaire selon la taille et l'extension.	10
III	Les causes pathologiques de l'hyperprolactinémie.	12
IV	Le dosage radio-immunologique de la prolactine.	23
V	Comparaison des différents résultats d'études portant sur les prolactinomes chez les deux sexes.	28

Glossaire

Tumeur : néoformation de tissus corporels (néoplasie) qui se produit à la suite d'un dérèglement de la croissance cellulaire.

Tumeur bénin : tumeur non cancéreuse, elle ne donne pas de métastase, elle n'est pas mortelle, mais peut donner des complications locales en fonction de son volume.

Adénome : un type de tumeur non cancéreuse qui peut affecter les organes variées.

Hyperplasie : augmentation de nombre des cellules dans un organe ou un tissu, il peut s'agir d'un processus physiologique ou pathologique.

Immunohistochimie (I.H.C) : est une méthode de localisation de protéines dans les cellules d'une coupe de tissu, par la détection d'antigènes au moyen d'anticorps.

Apoplexie : est définie comme la suspension brutale, plus ou moins complète, de l'activité cérébrale, le plus souvent causée par une hémorragie cérébrale.

Galactorrhée : est définie par un écoulement lactescent par le mamelon en l'absence de grossesse et à distance de l'allaitement (plus de 6 mois).

Aménorrhée : est définie par l'absence d'écoulement menstruel chez une femme en âge d'être réglée. Il existe deux types (primaire et secondaire).

Gynécomastie : est une hypertrophie du tissu glandulaire mammaire chez l'homme.

Oligoménorrhée : est un trouble de cycle menstruel qui se caractérise par le fait d'avoir des règles peu abondantes.

Impuissance : ou dysfonction érectile, c'est l'incapacité de produire ou de maintenir une érection suffisamment forte pour une relation sexuelle accomplie.

Introduction

L'infertilité se définit comme étant la difficulté à concevoir pour un couple, qui se traduit le plus souvent par l'allongement du délai de conception et correspond à une fécondabilité inférieure à 5%. Elle constitue un problème majeur de santé publique de par le monde, surtout dans les pays développés où les taux de natalité sont les plus bas. En Afrique, malgré la forte croissance démographique, l'infertilité du couple est souvent vécue comme un drame aussi bien personnel, familiale que social (**Doucoure, 2010**).

Les causes de l'infertilité sont multiples et peuvent être dues à un déséquilibre hormonal ou à des maladies graves (**Zech, 2002**). Parmi les causes identifiées, on trouve les causes endocriniennes : atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, hyperthyroïdie et hypothyroïdie, syndrome de Cushing, les adénomes hypophysaires tel que le prolactinome (**Brue, 2006**).

Les adénomes hypophysaires sécrétant la prolactine sont appelés « prolactinomes » et représentent les plus fréquentes des tumeurs hypophysaires (environ 50% des cas). (**Ciccarelli et al., 2005**). Ils sont généralement des tumeurs bénignes qui apparaissent à la suite de l'expansion monoclonale d'une lignée cellulaire de l'adénohypophyse : les cellules lactotropes (**Molitch, 2002**). C'est aussi l'une des principales causes d'infertilité d'origine endocrinienne (**Kadiri et al., 2007**). En effet, l'infertilité d'un couple impose l'exploration des deux partenaires en particulier par détermination de la prolactinémie. Les prolactinomes augmentent la concentration de prolactine en circulation à des taux supérieurs à 30ng/ml (**weber, 2008**). Cette hyperprolactinémie induit une infertilité en causant la disparition ou la désorganisation des pics sécrétoires des gonadotrophines, nécessaires à l'entretien d'une fonction gonadique normale (**Johnson et al., 2001**).

Dans notre étude bibliographique, nous nous sommes intéressées aux effets des prolactinomes chez la femme et chez l'homme sur la fertilité. Et c'est dans cette optique nous nous sommes posé la problématique du sujet :

- Quel est le retentissement du prolactinome sur la fertilité humaine et comment peut-il être traité?

Notre travail comprend donc deux parties visant, un premier lieu, à faire une étude bibliographique qui s'intéresse à un rappel théorique sur l'anatomie de l'axe hypothalamo-hypophysaire et son fonctionnement hormonal, les effets de prolactinomes sur la fertilité humaine et leurs traitements et en partie expérimentales, nous allons présenter une analyse

Introduction

D'articles scientifiques et mémoires de fin d'étude traitant notre thème afin de sortir par une conclusion de notre travail.

Chapitre I :

L'axe hypothalamo-hypophysaire et prolactinome

I.1- Généralité sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'axe hypothalamo-hypophysaire représente le chef d'orchestre endocrinien, sur le plan physiologique, puisque la majorité des glandes et cellules endocrines ont une régulation dépendante de complexe. En effet, la plus part des glandes endocrines sont sous contrôle antéhypophysaire (thyroïde, surrénal, glandes mammaires, ovaires et testicules) et sous le contrôle de l'hypothalamique. Seules les glandes parathyroïdes et le pancréas endocrine semblent être indépendants de l'antéhypophyse (**Moussard et al., 2005**).

I.1.1- Anatomie de l'axe hypothalamo-hypophysaire**I.1.1.1- L'hypothalamus**

Situé au-dessus du mésencéphale et au-dessous du thalamus. L'hypothalamus de la taille d'une amande et se trouve juste au-dessus du tronc cérébral (**Courtney, 2015**). Il est composée de nombreux petits noyaux aux fonctions diverses. En synthétisant et sécrétant des neurohormones, les noyaux de l'hypothalamus agissent comme un conduit entre les systèmes nerveux et endocrinien via l'hypophyse, régulant les fonctions homéostatiques (**Malone, 2017**).

Le diencephale est une région embryonnaire du tube neural des vertébrés qui donne naissance à des structures postérieures du cerveau antérieur. En synthétisant et sécrétant des neurohormones (**Malone, 2017**).

Il est divisé en trois niveaux latéraux (médial, intermédiaire et latéral) et cinq niveaux caudo-rostral (mamillaire, postérieur, intermédiaire, antérieur et préoptique). Son rôle inclut les régulations neuroendocriniennes (noyaux arqués, paraventriculaires et supraoptiques), les régulations autonomes et le traitement des comportements motivationnels comme le sexe (**Schmidt et al., 2007**).

La partie postérieure de l'hypothalamus, appelée l'éminence médiane, contient les terminaisons nerveuses de nombreuses cellules neurosécrétoires qui descendent par la tige infundibulaire dans la glande pituitaire. Les structures importantes adjacentes à l'éminence Médiane de l'hypothalamus comprennent les corps mamillaires, le troisième ventricule et le Chiasma optique (une partie du système visuel), au-dessus de l'hypothalamus est le thalamus (**Utiger, 2018**) (Voir la figure1).

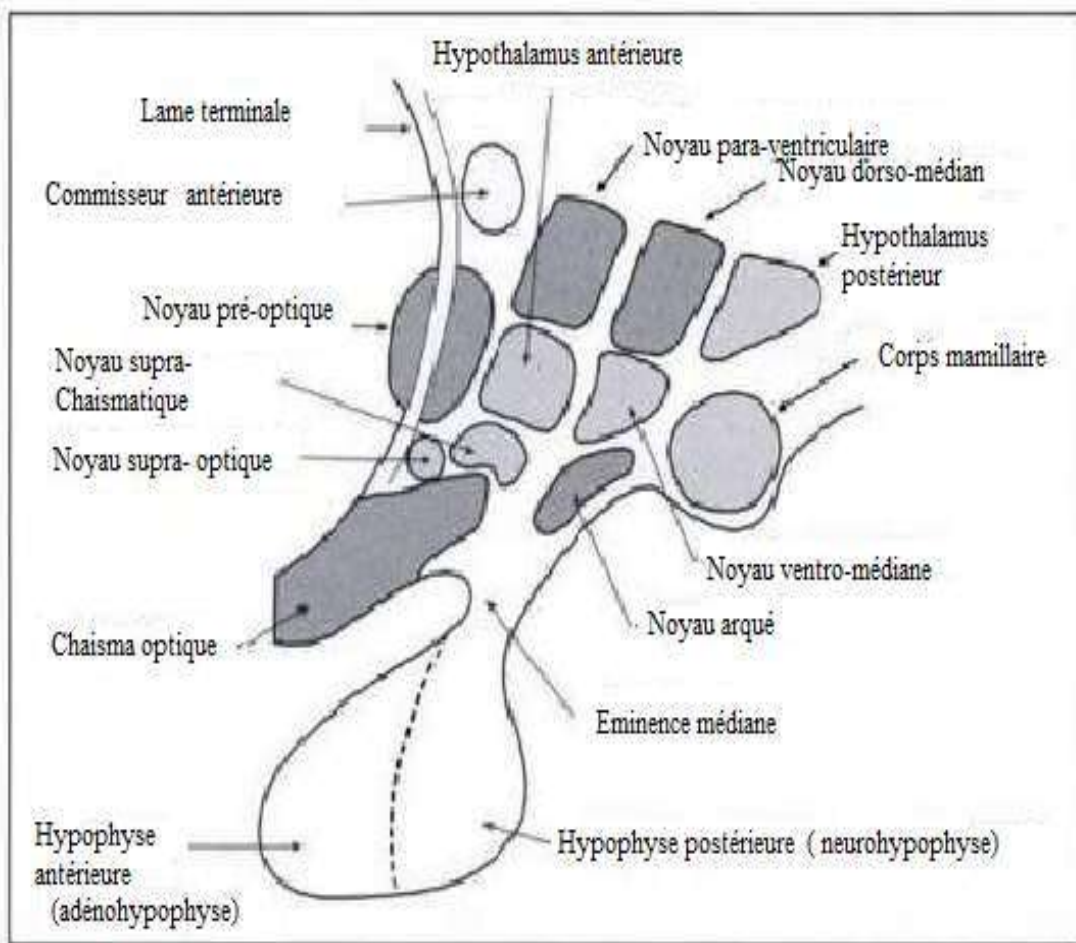


Figure 1 : Schéma de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans le Plan sagittal (Pritchard et al., 2002).

I.1.1.2-L'hypophyse

L'hypophyse est une petite glande de la taille d'un raisin, suspendu par une tige à la Partie inférieure de l'hypothalamus, ou elle nichée dans la selle turcique de l'os sphénoïde, elle appendue à la base de l'encéphale sous le plancher de troisième ventricule par une tige étroite (voire figure2) (Lacolombe, 2015).

L'hypophyse est constituée de deux lobes :

- un lobe antérieure formé de tissu glandulaire l'adénohypophyse où l'antéhypophyse ;
- un lobe postérieure formé de tissu nerveux la neurohypophyse où posthypophyse (Marieb, 2008 ; Nguyen, 1999).

L'hypophyse sécrète au totale neuf hormones dont deux sont secrété par la posthypophyse, les deux lobes hypophysaire n'ont pas la même origine embryologique et l'origine de leurs hormones respectives (Lacolombe, 2015).

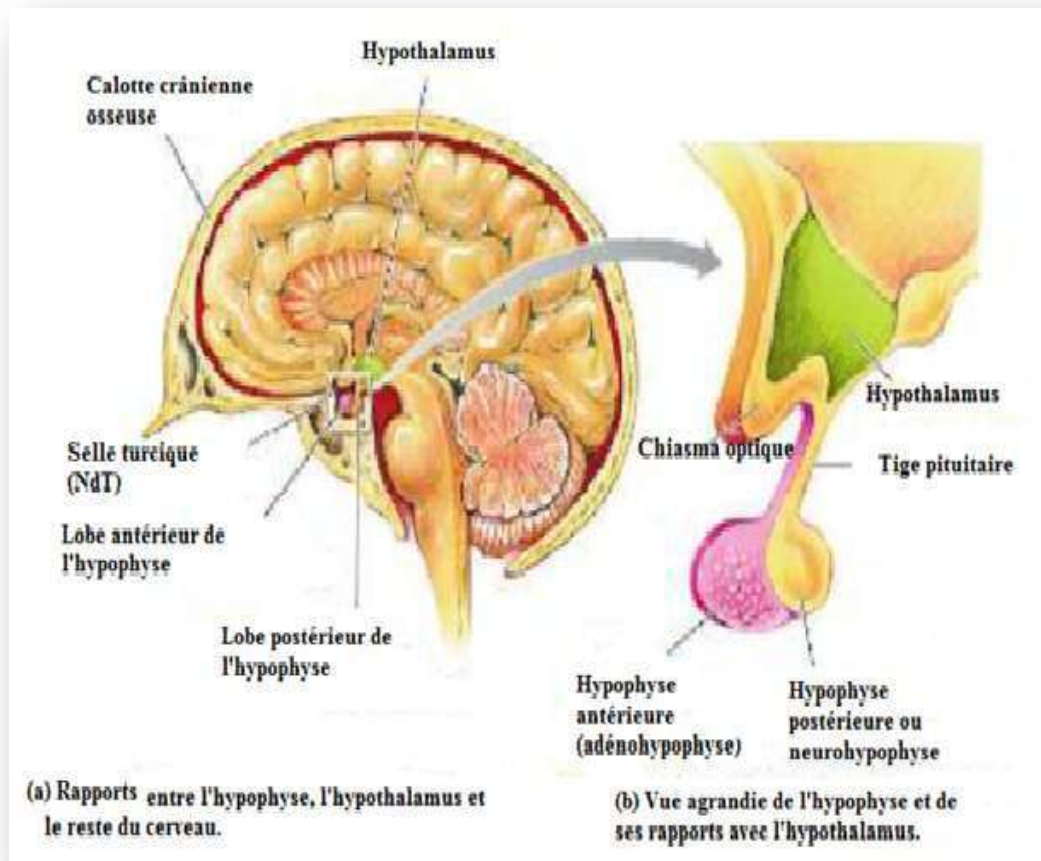


Figure 2 : anatomie de l'hypophyse (Sherwood, 2015).

a-Histologie de l'hypophyse

a1-Histologie de Lobe antérieur :

Le lobe antérieur, ou adénohypophyse, est la partie la plus développée de l'hypophyse. Il est entouré d'une fine capsule conjonctive qui envoie de fines travées à l'intérieur du parenchyme.

Celui-ci est formé d'épais cordons cellulaires anastomosés. Le tissu conjonctif parenchymateux est très peu abondant mais richement vascularisé (Echchikhi, 2012) (voir figure 3).

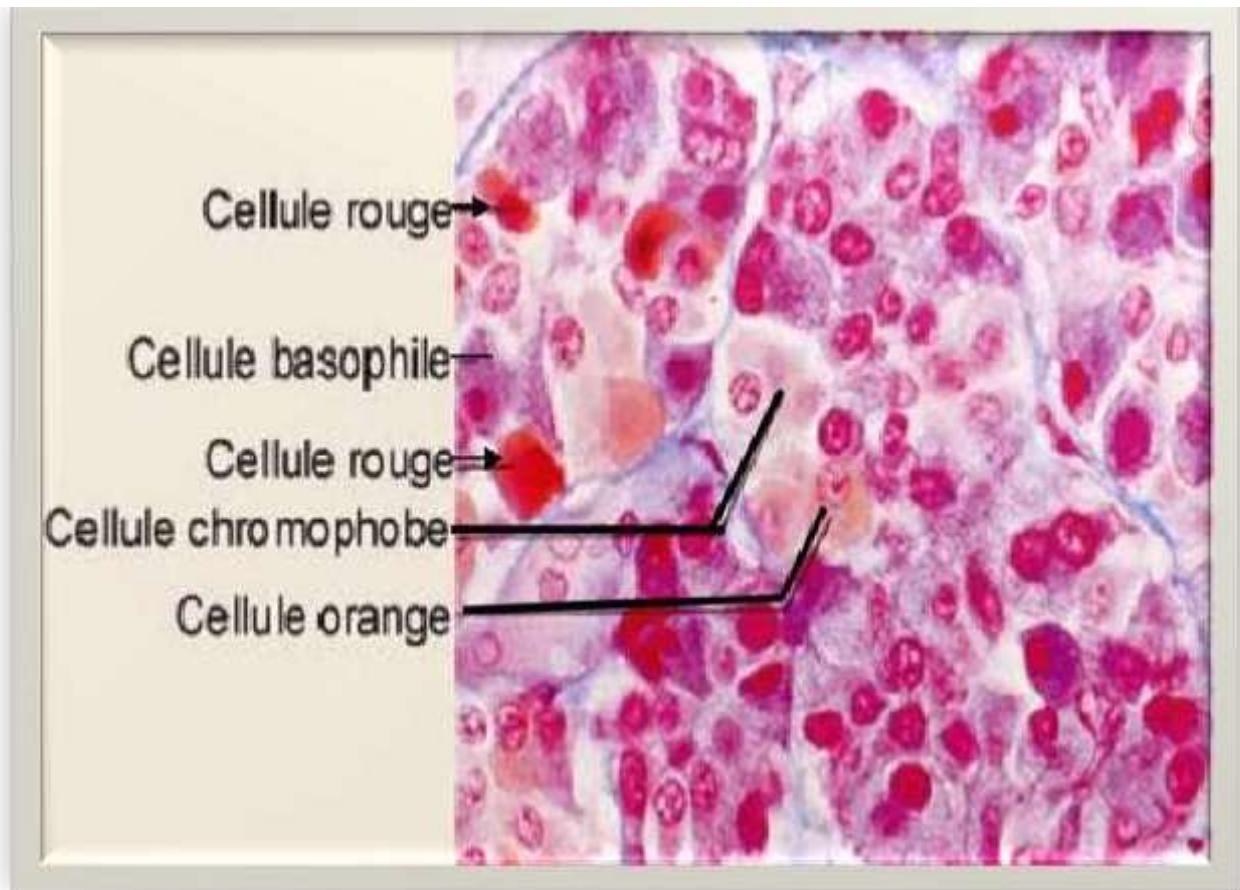


Figure 3 : Coupe histologique au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse après colorations avec le tétra chrome de Herlant (**Habchi, 2011**).

L'identification des types cellulaires de l'antéhypophyse a évalué de nouvelles techniques.

- La coloration usuelle telle qu'à l'hématoxyline-éosine permet de distinguer trois types de cellules selon les caractéristiques physico-chimiques.
- En effet, l'immunohistochimie permet d'identifier un type cellulaire déterminé grâce à l'utilisation d'un anticorps dirigé contre l'hormone d'intérêt. Cette méthode a permis de préciser la densité et la localisation de chaque variété de cellules endocrines et de démontrer la capacité de l'élaboration de deux hormones par une même cellule endocrine (**Abderrahmane et Bouchekouk, 2015**). (Présenté dans le tableau I).

Tableau I : Principales hormones antéhypophysaires.

Cellules antéhypophysaires Identifier par HE	Cellules antéhypophysaires Identifier par IHC	Hormones Antéhypophysaires sécrotés
Acidophiles	Lactotropes	Prolactine
	Somatotropes	GH
Basophiles	Corticotropes	ACTH
	Thyréotropes	TSH
	Folliculotropes.	FSH
	Lutéotropes.	LH

(Moussard et al., 2005)

Les cellules lactotropes sont responsables de la synthèse de la prolactine. Ces cellules sont des cellules hypophysaires possédant des granules de sécrétion. Elles représentent environ 20 à 30% des cellules de l'antéhypophyse. Le contenu hypophysaire en prolactine est relativement faible par rapport à d'autres hormones comme l'hormone de croissance. Dès sa synthèse, la prolactine est donc rapidement libérée dans le flux sanguin (Touraine and Goffin, 2005).

I.1.2-Innervation de l'axe hypothalamo-hypophysaire

A partir des noyaux hypothalamiques supra-optique (NSO) et para-ventriculaire (NPV) partent les axones en direction de la neurohypophyse. Les axones provenant des noyaux de tuber et NSO se terminent au contact des capillaires du premier réseau du système porte hypophysaire. Les axones provenant des NSO et NPV cheminent à travers la tige infundibulaire pour se terminer au contact des capillaires de la neurohypophyse (Everitt, 2001).

I.1.3-Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans la reproduction

La fonction de reproduction repose sur l'intégralité des interactions existant au sein de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les différentes composantes de ce système se différencient très tôt au cours du développement embryonnaire et établissent des relations fonctionnement in-utero qui s'avèrent nécessaires pour assurer la maturation sexuelle. Comme le fonctionnement gonadique dépend étroitement des hormones gonadotropes hypophysaires, elles-mêmes sous le contrôle de l'hypothalamus et des gonadotropes (Thibault et al., 2001).

Trois hormones hypophysaires interviennent dans le contrôle de la reproduction, LH, FSH et la prolactine. La LH et la FSH sont secrétées par les mêmes cellules de l'adénohypophyse, la LH stimule la stéroïdogénèse : testostérone par les cellules de leydig chez l'homme, l'œstradiol par les cellules de la granuloza des ovaires chez la femme, alors que, la FSH stimule la maturation des cellules germinales : spermatozoïdes chez l'homme et ovules chez femme.

La variation pulsatiles de FSH sont moins marquées que celle de la LH. La FSH est aussi freinée par la testostérone ; elle l'est plus par l'inhibine, glycoprotéine secrété par les cellules de sertoli des tubes séminifères.

Chez la femme, la pulasatilité de sécrétion de LH varie en fonction du cycle menstruel, et les hormones produites par les ovaires ont une rétroaction sur les sécrétions de LH et FSH. De petites quantités d'œstrogènes inhibent ces sécrétions et la progesterone potentialise cet effet. Cependant, lorsque la concentration de l'œstradiol est élevée 36 à 48heurs. Le rétrocontrôle sur LH et FSH est positive. L'inhibine secrété par les cellules de la granuloza du corps jaune a un effet inhibiteur sur la sécrétion de FSH et moindre sur celle de la LH (Everite, 2001) (voir figure 4).

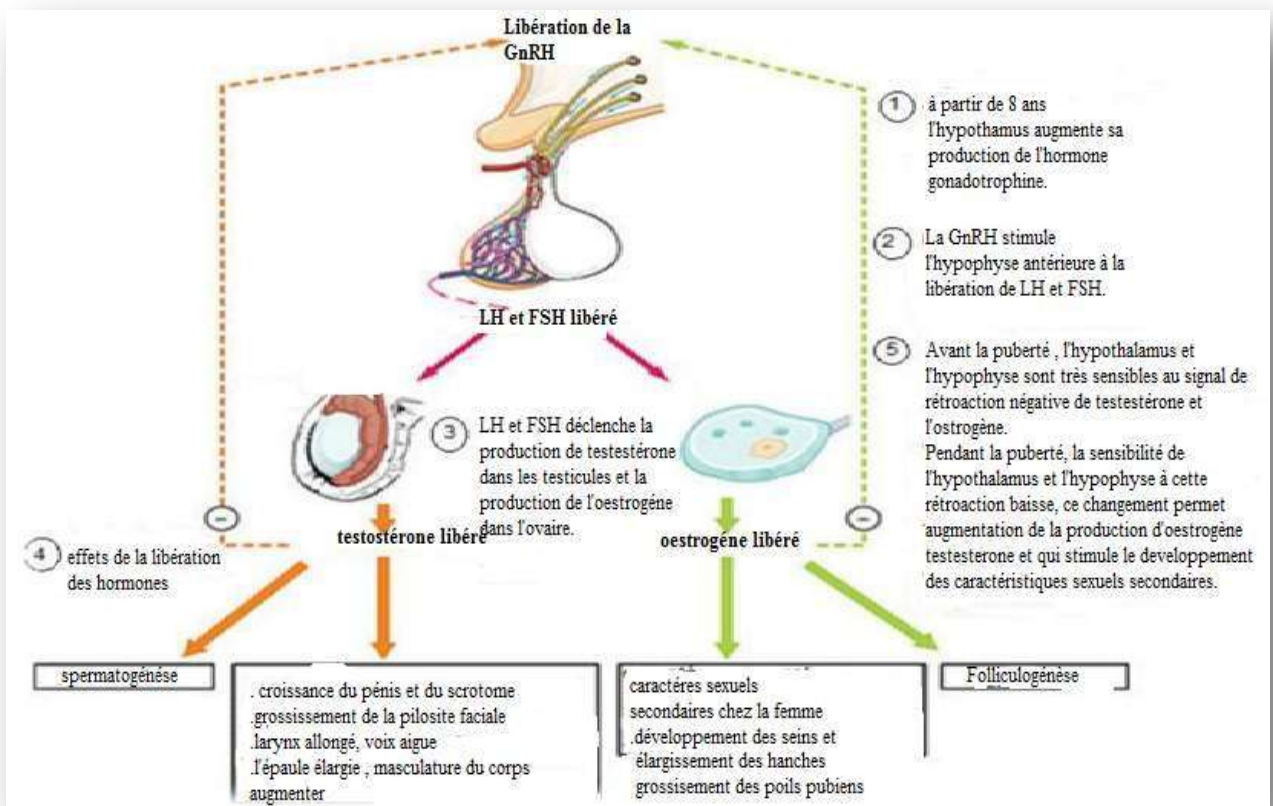


Figure 4: Rôle des gonadotrophines dans la reproduction (Everite, 2001).

I.2.2-Pathologie de l'hypophyse**I.2.2.1- adénomes hypophysaires :**

Les tumeurs hypophysaires sont des tumeurs majoritairement bénignes, intracrâniennes développées aux dépens de l'antéhypophyse (Merouane, 2015) leur initiation se produit grâce à l'activation d'un oncogène ou à l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur. Ils sont pour la plupart à croissance lente s'étalant sur plusieurs années, cependant des formes atypiques à croissance rapide peuvent être observées (Wemeau *et al.*, 2014).

Ces tumeurs sont classées comme invasives dans 45 à 55% des cas du fait de l'infiltration du sinus sphénoïdal, des sinus caverneux, de la dure –mère, de l'os et/ou des tissus avoisinants (Meji *et al.*, 2000 ; Beauvy, 2015).

Les adénomes hypophysaires sont les tumeurs les plus fréquentes après les méningiomes et constituent 10 à 20 des tumeurs intracrâniennes (Ezzat *et al.*, 2004).

I.2.3-Signe cliniques de l'adénome hypophysaire :

Les signes cliniques d'un syndrome de masse hypophysaire peuvent être regroupés en syndrome tumoral, syndrome endocriniens, avec parfois un syndrome d'apoplexie hypophysaire.

a-Syndrome tumoral :

Ces syndrome est lié à l'envahissement ou à la compression des structures avoisinants par un macroadénome (plus rarement, un Microadénome).

Il associe de façon variable des céphalées, des troubles visuels, un syndrome d'hypertension intracrânienne et un risque de méningite en cas de brèche durale (Rhinoliquorrhée) (Rivière, 2015).

b-Syndrome endocriniens :

On distingue les symptômes d'hypersécrétion hormonale, en fonction du type d'adénome, et les symptômes d'insuffisance hormonale, par développement de la lésion aux dépens des autres contingents cellulaires et par hyperprolactinémie de déconnection (Rivière, 2015).

c-Syndrome d'apoplexie hypophysaire :

Il survient chez 10 des macroadénomes, généralement chez l'homme ou bien chez la femme en post-partum avec état de choc ou hypovolémie (syndrome de Sheehan).

La tumeur présente une nécrose hémorragique ou ischémique soudaine, a l'origine de symptômes (Rivière, 2015).

I.2.4-Classification des adénomes hypophysaires

I.2.4.1- Classification fonctionnelle (biologique)

Les adénomes se distinguent en fonction de leurs caractères sécrétant : fonctionnel et non fonctionnel

a)- Adénome sécrétant :

On distingue les adénomes sécrétant et dans ce cas ce sont les symptômes liés à la sécrétion excessive d'une hormone hypophysaire qui révèlent souvent la présence de l'adénome (Habchi, 2011). Adénome a prolactine ; Adénome somatotrope ; Adénome corticotrope ; Adénome gonadotrope ; Adénome thyrotrope et l'adénome mixte.

b)- Adénomes non sécrétant :

Sont des adénomes dont l'expression clinique dépend principalement du volume tumoral. Ils sont constitués de cellules chromophobes (Habchi, 2011).

I.2.4.2- Classification radiologique

Le degré d'extension peut être évalué à l'aide des critères modifiés d'Hardy, présentés dans le tableau. Les 4 grades d'adénome hypophysaire selon la taille et l'extension (voir tableau II).

Tableau II : les 4 grades d'adénome hypophysaire selon la taille et l'extension.

Grade	Critères
1	Microadénome.
2	Macroadénome avec ou sans extension supra-sellaire.
3	Invasion locale avec destruction osseuse et invasion du sinus sphénoïde ou caverneux.
4	Extension au système nerveux ou extra-crânienne.

(Rivière, 2015)

II. Prolactinomes

Les prolactinomes, ou adénomes hypophysaire à prolactine, sont des tumeurs hypophysaires les plus fréquentes, avec une prévalence estimée à 500 cas/million d'habitants (Miyai et al., 1986). Ils représentent 50 à 66 % des adénomes hypophysaires sécrétant (Maiter et al., 2012).

Chapitre I : L'axe hypothalamo-hypophysaire et prolactinome

Les tumeurs hypophysaires, la cause principale d'hyperprolactinémie, peuvent sécréter de la prolactine ou bloquer passage de la dopamine de l'hypothalamus à la glande hypophysaire (**Leung et Pacaud, 2004**).

Les prolactinomes se développent aux dépens des cellules lactotropes de l'adénohypophyse (**Porter et al., 1999**). Ils sont habituellement bénins et sont classifiés selon leur taille (**Snyder, 2005**).

L'évolution naturelle de ces tumeurs est majoritairement bénigne (**DiPiro et al., 2002 ; asanueva et al., 2006**).

Les adénomes sécrétant de la prolactine sont divisés en 2 groupes :

- ✓ Le microadénome : plus petit que 10 mm de diamètre, augmente rarement de taille (seulement 10 % d'entre eux progressent)
- ✓ Le macroadénome : (plus commun chez l'homme et la femme post ménopausée), qui mesure 10 mm ou plus de diamètre et qui peut croître et envahir les tissus avoisinants. (**Shenenberger et al., 2005 ; Giorgio, 2006**).

II.1-Épidémiologie

Les prolactinomes représentent environ 30 à 40 % de tous les adénomes hypophysaires et dans 70 % des cas, ils surviennent chez les femmes (**Mindermann et al., 1994**). La plupart des prolactinomes sont sporadiques et sont susceptibles d'apparaître à la suite d'une mutation somatique spontanée entraînant la reproduction monoclonale d'une seule cellule. Les prolactinomes sont rarement associés à l'adénomatoses polyendocrinienne de type 1 (**Prosser, 1979**).

Depuis l'étude épidémiologique menée à Liège en 2006, on sait que la prévalence des adénomes hypophysaires est actuellement de plus au moins 1 / 1000 (**Daly et al., 2006**), soit 3,5 à 5 fois plus que précédemment rapporté (**Fernandez et al., 2010**).

II.2- L'hyperprolactinémie

Représente une situation clinique fréquente, elle est définie comme la persistance de concentrations élevées de PRL (supérieures aux normes) en dehors des situations physiologiques que sont la grossesse, le post partum et l'allaitement (**Chanson et Young, 2015. Thierry et Brigitte, 2005. Chafik et al., 2015**).

II.3- Cause de l'hyperprolactinémie

Tableau III : Les causes pathologiques de l'hyperprolactinémie.

Maladie hypophysaire	Prolactinomes Acromégalie Syndrome de Cushing Selle turcique vide
Maladie hypothalamique	Néoplasmes Inflammatoires (p. ex. sarcoïdose) Section de la tige hypothalamo- hypophysaire Compression de la tige hypothalamo-hypophysaire
Neurogène	Lésions de la paroi thoracique Lésions de la moelle épineière
Médicaments	Phénothiazines, Halopéridol, Inhibiteurs de la monoamine- oxydase, Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine, Méthyl dopa, Métopropramide, Vérapamil Inhibiteur de la protéase, Opioides
Idiopathique	

(Molitch, 2002)

II.4- signes cliniques de l'hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie interrompt la sécrétion pulsatile de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH), inhibe la libération de l'hormone lutéale (LH) et l'hormone de la stimulation folliculaire (FSH), et modifie la stéroïdogénèse (Molitch *et al.*, 2006).

Les manifestations classiques de l'hyperprolactinémie sont la galactorrhée, l'aménorrhée, les irrégularités menstruelles, l'infertilité, la diminution de la libido, l'hypogonadisme chez la femme et l'homme, et particulièrement un dysfonctionnement érectile chez l'homme (DiPiro *et al.*, 2002 ; miliano *et al.*, 2004).

L'homme peut développer de la gynécomastie, quoi qu'inhabituellement, et une dysfonction érectile (Misra *et al.*, 2004. Venkatesh ,2007).

Les problèmes menstruels associés à l'hyperprolactinémie entraînent une gamme de dysfonctions de la phase lutéale, allant d'une menstruation normale à une aménorrhée complète (miliano *et al.*, 2004).

L'oligoménorrhée, l'aménorrhée et l'ovulation irrégulière ou absente peuvent s'ensuivre chez les femmes, de même qu'une diminution de la stéroïdogénèse et de la spermatogénèse chez les hommes (Meaney, et al., 2004). Une histoire détaillée des menstruations, des grossesses, des avortements récents et des activités sexuelles est essentielle (Leung et al., 2004).

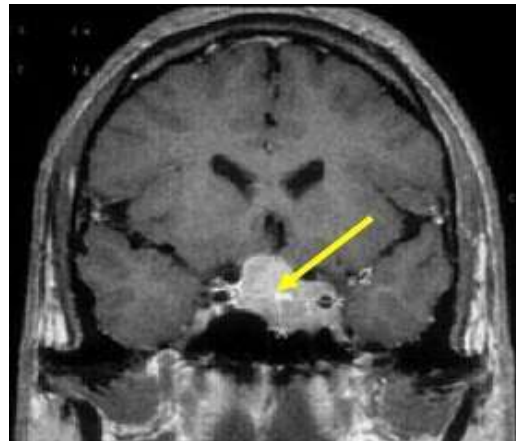
II.5- Diagnostic de l'adénome à prolactine

II.5.1- Exploration morphologique

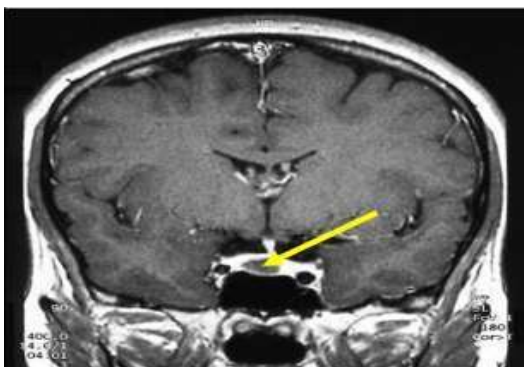
Actuellement, l'IRM permet d'apporter des précisions tant en ce qui concerne les dimensions que la topographie des adénomes (Kujas, 2007). En présence d'un syndrome d'hypersécrétion d'une hormone hypophysaire, le but de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est de mettre en évidence l'adénome hypophysaire responsable qui est souvent de petite taille. Lors de l'exploration des adénomes hypophysaires à extension suprasellaire, le but de l'IRM est de préciser l'extension tumorale par rapport aux structures voisines : chiasma optique, artère carotide interne, sinus sphénoïdal...etc (Bonneville et al., 2009) (voir figure 6).



Macroadénome



Hypophyse normale



Microadénome

Figure 6 : Hypophyse normale, Macro adénome et micro adénome hypophysaire en IRM. (Bruckert, 2005).

II.5.2- Exploration biologique

Les dosages de base de la prolactine sont dans la plupart des cas suffisants pour affirmer le diagnostic, montrant des taux dépassant 30 ng/mL à plusieurs prélèvements, avec suppression du rythme nyctéméral.

Les tests de stimulation les plus courants sont le test à la TRH et le test à la métopropramide. Un test est considéré comme positif lorsque le pic de prolactine est supérieur à 100 % de sa valeur basale. En cas de prolactinome, il n'a pas de réponse de la prolactine aux tests dynamiques. Cependant, 15 % des prolactinomes répondent au test à la TRH. Une réponse positive est en faveur d'une hyperprolactinémie fonctionnelle (Nguenan, 2004).

II.5.3- Exploration ophtalmologique

La recherche d'anomalies oculaires doit être systématique. Seuls les volumineux adénomes à extension supra-sellaire peuvent comprimer le chiasma optique entraînant une amputation du champ visuel campimètre de Goldman (Nguenan, 2004).

II.6- Fertilité et hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie est responsable d'infertilité féminine par inhibition de la sécrétion pulsatile de la *Gonadotropin- Releasing Hormone* (GnRH). Elle entraîne une altération du rétrocontrôle positif de l'estradiol sur la sécrétion de gonadotrophine ainsi qu'une inhibition de production de progestérone par les cellules de la granulosa (Melmed et al., 2011). Un doublement de la prolactinémie suffit pour altérer l'axe gonadique (Casanueva et al., 2006).

II.7- Ses effets sur la grossesse

II.7.1- grossesse et l'hypophyse

La grossesse entraîne des modifications majeures de l'hypophyse sur les plans histologique, fonctionnel et morphologique.

Sous l'effet de l'hyperoestrogénie, la grossesse est l'occasion d'une hyperplasie exclusive des cellules lactotropes qui représentent au troisième trimestre 50 % au moins des cellules hypophysaires tandis que leur représentation est de 15 % hors période de gestation. De façon opposée, les cellules gonadotropes et somatotropes diminuent en nombre pendant que les cellules corticotropes et thyrotropes restent stables (Asa SL et al., 1982. Scheithauer et al., 1990).

L'augmentation de la sécrétion d'œstradiol durant la grossesse est responsable de cette hyperplasie et de l'augmentation progressive des taux circulants de prolactine (Scheithauer et al., 1990) (voir figure 7).

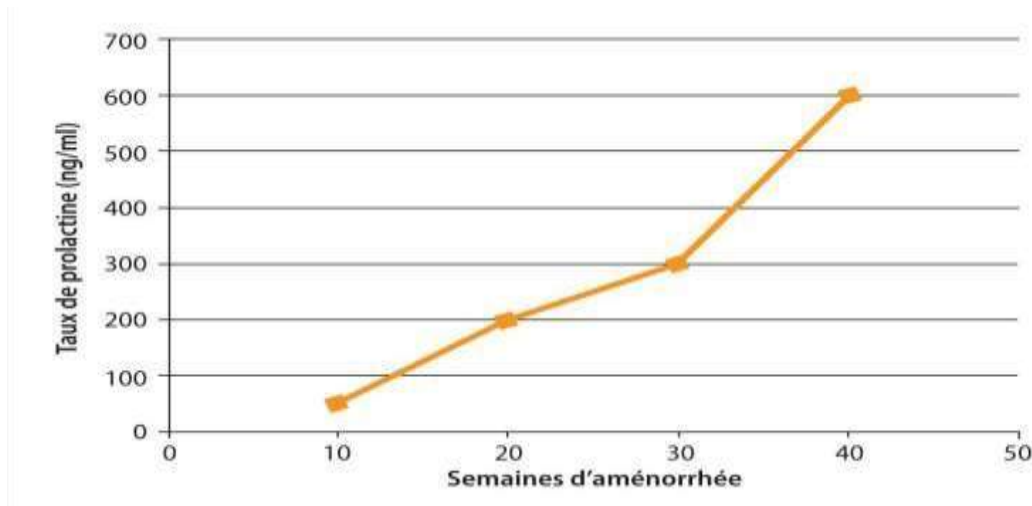


Figure 7 : Évolution physiologique du taux de prolactinémie (ng/mL) en cours de grossesse (Scheithauer *et al.*, 1990).

La physiologie exacte de ces mécanismes reste en partie inconnue. Quelques études fondamentales permettent d'en approcher certains. L'œstradiol stimule la sécrétion de prolactine et augmente l'activité mitotique des cellules lactotropes.

L'augmentation du taux d'œstrogènes pendant la grossesse est responsable d'une augmentation de la prolactinémie et d'une hyperplasie des cellules lactotropes (Elster *et al.*, 1991) Lorsqu'une IRM hypophysaire est réalisée entre la 24 et la 32^{ème} semaine d'aménorrhée, on observe une augmentation non symptomatique de la taille des microprolactinomes dans environ 40% (Lebbe *et al.*, 2010) Cependant, moins de 3% des microprolactinomes ont une augmentation symptomatique de taille durant la grossesse (Arafah *et al.* 2001).

En cas de grossesse, les risques sont liés à une décompensation.

- ✓ Chez le fœtus, l'hyperprolactinémie entraîne des fausses couches spontanées, des accouchements prématurés ou des morts fœtales in-utero.
- ✓ Chez la mère, on peut trouver des grossesses extra-utérines ou un syndrome apoplectique (une attaque cérébrale) avec des signes neuro-ophtalmiques comme des céphalées brutales, une baisse de l'acuité visuelle, voire une cécité, une ophtalmologie ou un syndrome méningé sur une hémorragie (Berrebri, 2008)

Le traitement par agonistes dopaminergiques restaure l'ovulation en corrigeant l'hyperprolactinémie dans environ 90 % des cas. Les agonistes dopaminergiques traversent le placenta, et le fœtus sera exposé à ces molécules pendant au moins 3 à 4 semaines (Molitch, 2006).

II.8- prise en charge thérapeutique

Les objectifs thérapeutiques sont les suivants :

- Réduction de la taille tumorale ou au minimum stabilisation de la tumeur ;
- normalisation de la prolactinémie ;
- normalisation de la fonction gonadotrope (**Delemer, 2009**).

II.9.1- Traitement médicale

a). Bromocriptine : La bromocriptine a été le premier traitement médicamenteux des prolactinomes introduit il y a plus de 25 ans. Sa découverte a constitué une grande avancée dans le traitement des adénomes hypophysaires à prolactine et son efficacité en fait le traitement de référence dans cette indication.

Il s'agit d'un agoniste des récepteurs D2 et antagoniste des récepteurs D1 avec un temps de demi-vie relativement court de quatre à 8 heures, c'est pourquoi il nécessite d'être pris 2 à 3 fois par jour, bien qu'une fois par jour puisse être efficace chez certains patients. La molécule réduit la synthèse de prolactine, diminue celle de l'ARN messager, la multiplication cellulaire et réduit le volume tumorale (**Molitch, 2002**).

Généralement, la dose thérapeutique est de l'ordre de 2.5 à 15 mg par jour (7.5 mg en moyenne) mais des doses élevées de 20 à 30 mg par jour peuvent être nécessaires chez 30 % des malades. Les comprimés doivent être pris au cours des repas.

Chez des patients ayant des micros ou macroprolactinomes, la bromocriptine :

- normalise les taux de prolactine
- restaure les fonctions gonadiques
- réduit la masse tumorale (80 à 90 % de contrôle de l'hyperprolactinémie dans les microprolactinomes avec réduction tumorale et correction de l'hypogonadisme ; 70 % de contrôle dans les macroadénomes et notamment de contrôle tumoral) (**Gilliam et al., 2006**).

Chez la plupart des personnes atteintes de macroprolactinomes, les céphalées et les troubles du champ visuel s'améliorent de façon spectaculaire en quelques jours après la première administration de bromocriptine. Il en est de même pour les fonctions gonadiques et sexuelles avant même la normalisation de la prolactinémie.

La normalisation du taux de prolactine s'accompagne aussi d'une augmentation de la densité osseuse chez la femme et l'homme ainsi que l'amélioration de la qualité du sperme chez l'homme.

b). Cabergoline : La cabergoline est un agoniste sélectif des récepteurs D2 dérivé de l'ergoline qui exerce une action inhibitrice puissante et prolongée sur la sécrétion de prolactine. Si son action pharmacologique est semblable à celle de la bromocriptine, son affinité pour les récepteurs dopaminergiques est plus grande (**Liu et al., 2001**). Elle inhibe la sécrétion de prolactine en stimulant directement les récepteurs D2-dopaminergiques des cellules lactotropes hypophysaires.

A des doses orales supérieures à celles utilisées pour abaisser la prolactinémie, la cabergoline exerce un effet dopaminergique central par stimulation des récepteurs D2. En raison d'un temps de demi-vie long (65 heures), une prise hebdomadaire du Dostinex® est suffisante. Ce mode de prise permet d'améliorer l'observance thérapeutique (**Molitch, 2002**). La clairance du produit est obtenue après 14 jours d'arrêt du traitement.

La posologie initiale recommandée est de 0.5 mg par semaine. On augmente graduellement la dose hebdomadaire, de préférence par tranche de 0.5 mg par semaine, jusqu'à l'obtention de la réponse thérapeutique efficace. La posologie thérapeutique est de 0.25 mg à 2 mg par semaine et habituellement elle est de 1 mg. Selon la tolérance du patient, il est possible de fractionner les prises dans la semaine en 2 ou plus si nécessaire. En effet la tolérance peut être mauvaise surtout si la posologie est supérieure à 1 mg par semaine (**RCP Dostinex®, 2004**).

La prolactinémie est contrôlée toutes les mois ce qui permet de constater le plus tôt possible la dose thérapeutique efficace. Une fois atteinte, la normalisation du taux de prolactine est généralement constatée dans les 2 à 4 semaines qui suivent.

c). Quinagolide : Le quinagolide est moins utilisée bien qu'elle soit relativement bien tolérée. Cette molécule n'est pas dérivée de l'ergot de seigle et représente donc une bonne alternative en cas de mauvaise tolérance de la bromocriptine ou de la cabergoline. Son temps de demi-vie est estimé à 11.5 heures. Sa prise est quotidienne à la dose de 75 à 150 µg et est introduite de manière progressive (**Bachelot et al., 2005**).

II.9.2- Chirurgie :

La résection des prolactinomes est principalement réalisée en cas de complication due au volume tumoral, de résistance au traitement médicamenteux et d'apoplexie hypophysaire. Celle-ci est une complication rare, survenant dans 0,6 à 10,5% des adénomes hypophysaires (**Nawar et al., 2008. ; Laws ,2008**) Plusieurs étiologies sont décrites, de l'hypertension intracrânienne aux épreuves hypophysaires dynamiques, mais aussi en cas d'utilisation

D'agonistes dopaminergiques. La fréquence de cette complication est plus élevée en cas de macroadénome.

Le taux de succès de la chirurgie est largement dépendant de la taille de la tumeur et de l'expérience du neurochirurgien. Le taux de guérison est de 40% pour les macroadénomes et 90% en cas de microadénome.

II.9.3- Radiothérapie

Il existe 2 principales modalités :

- La radiothérapie conventionnelle, fractionnée, fondée sur la sélectivité biologique ;
- La radiochirurgie, délivrée en une dose, fondée sur la sélectivité anatomique, indiquée préférentiellement pour des tumeurs de faible volume, à distance suffisante du chiasma.

La radiothérapie conventionnelle a une efficacité antisécrétoire dans 60 à 80 % des cas, la radiochirurgie dans 40 à 50 % des cas.

La radiothérapie et radiochirurgie permettent une stabilisation ou une diminution de volume tumoral dans 70 à 100 % des cas.

Le principal effet secondaire est la survenue d'un déficit hypophysaire.

La place de la radiochirurgie et de la radiothérapie est de plus en plus étroite, du fait de l'efficacité croissante des thérapeutiques médicamenteuses et des très bons scores chirurgicaux d'équipes expérimentées (**Castinetti et al., 2008**).

III. Problème des œstrogènes

III.1 Prolactinome et contraception :

L'hyperprolactinémie a pour conséquence une infertilité féminine par inhibition de la sécrétion pulsatile de GnRH ce qui entraîne une altération du rétrocontrôle positif de l'oestradiol sur la sécrétion de gonadotrophine ainsi qu'une inhibition de la production de progestérone par les cellules de la granulosa (**Melmed et al., 2011**). Une multiplication par deux du taux de prolactine suffit à altérer l'axe gonadique (**Casanueva et al., 2006**).

La mise en place d'un traitement par les agonistes dopaminergiques permettent rapidement la normalisation des taux de prolactine et donc par la même occasion, la reprise de cycles ovulatoires réguliers et normaux. Ceci a pour conséquence un retour de la fertilité chez les patientes atteintes qui sont alors susceptibles de démarrer une grossesse. De plus une hyperprolactinémie modérée n'empêche pas toujours la survenue d'une grossesse (**Brue et al., 2007**).

Chez les patientes qui ne désirent pas une grossesse, il est alors impératif de débiter une contraception efficace, d'autant plus que, hormis pour la bromocriptine, l'on n'a pas un grand recul sur l'utilisation des agonistes dopaminergiques au cours de la grossesse.

III.2. Prolactinomes et désir de grossesse :

Les oestrogènes stimulant la prolifération des cellules à prolactine, la grossesse, la situation physiologique d'hyperestrogénie, seraient ainsi une situation de risque potentiel pour la croissance des prolactinomes. Cette question du risque induite par la grossesse est très fréquente en clinique, car le diagnostic de prolactinome est souvent posé à l'occasion d'une absence de retour des règles après arrêt de la pilule dans le cadre d'un désir de grossesse. Dans cette situation de désir de grossesse, les agonistes dopaminergiques sont le traitement le plus utilisé. Ils sont très efficaces puisqu'ils permettent de rétablir la fertilité dans plus de 90 % des cas. L'adénomectomie par voie transsphénoïdale peut également être discutée surtout dans les cas de résistance ou d'intolérance aux agonistes dopaminergiques qui deviennent très rares depuis l'utilisation des nouveaux agonistes dopaminergiques (**Christin-Maître et al., 2007**).

Chapitre II :
Matériel et Méthodes

II-1 Objectif

Notre travail bibliographique porte sur les effets des prolactinomes sur la fertilité humaine. Notre objectif étant la recherche du retentissement des prolactinomes sur la fertilité chez l'homme et la femme. Pour cela, nous avons choisis deux mémoires de fin d'étude (année 2015 et 2017) et 7 articles scientifiques traitants notre problématique.

II-2 Méthodes

- **Stratégie de recherche :**

Les articles étudiés dans notre travail ont été recueillis dans la base de données bibliographiques Google scholar et science directe. D'abord, notre recherche a été basée sur l'humain. Ensuite, nous avons utilisé les mots clés suivants : Prolactinomes, tumeurs bénignes, fertilité, irrégularités menstruelles, Galactorrhée, baisse de la libido, troubles de l'érection.

- **Sélections des études :**

D'autres critères viennent s'ajouter à ceux déjà cités, il s'agit des articles les plus récents et les articles qui comprennent le traitement médicamenteux et chirurgical.

Au total, nous avons trouvés 24 articles suite à la recherche multi-bases de données. Après examen des titres et résumés, 7 articles ont été choisis et traités dans leur intégralité.

Extraction des données

II-3-1 mémoire 1 :

L'étude d'**Ali cherif et acherouf kebir (2017)**, a porté sur 55 patients porteurs d'adénomes hypophysaires : adénomes lactotropes (prolactinomes), adénomes somatotropes (acromégalie), adénomes corticotropes (cushing), adénomes gonadotrope et thyroïdienne. Et ce pendant une durée allant de février à juillet 2017. Ce qui nous intéresse dans cette étude, est les prolactinomes.

Dans ce mémoire, les auteurs ont mené une double étude : rétrospective et prospective.

- **Une étude rétrospective**

Sur 2 ans qui a été réalisée sur dossiers des patients hospitalisés au service neurochirurgie de l'hôpital de **Frantz Fanon de Blida**. Cette étude permet de fournir des données sur dossiers en

Précisant le bilan hormonal préopératoire, un bilan radiologique IRM et TDM préopératoire et un compte rendu histologique préopératoire.

➤ **Une étude prospective**

Elles ont procédé à un interrogatoire (anamnèse) dont lequel précisé l'identité de chaque patient et les motifs de consultation ou d'hospitalisation ; les signes fonctionnels tels que céphalées, aménorrhée, galactorrhée, stérilité secondaire, infertilité, trouble de la vision. Les antécédents personnels et familiaux des patients portant sur la présence d'affections endocriniennes et/ou métaboliques, de prise de médicaments freinateurs de l'hypophyse, la notion d'accouchement difficile est aussi mentionné.

Le dosage quantitatif de la PRL dans le sérum est réservé à un usage in-vitro avec l'analyseur IMMULITE 1000. Cela constitue une aide au diagnostic et au traitement des prolactinomes.

Concernant l'étude anatomopathologique, c'est l'examen histologique de routine qui a longtemps été tributaire des techniques de coloration. Le Tétrachrome de Herlant modifié par Racadot a été la première de ces techniques à permettre de différencier de façon fiable et reproductible, les grains érythrocytaires des cellules à prolactine. Néanmoins, un examen histologique de routine à l'Hémalun-éosine reste indispensable car il permet d'orienter le diagnostic (**Kujas, 2007**)

L'étude immunohistochimique (I.H.C) permet la détection spécifique des protéines, c'est-à-dire, leur localisation sur un matériel cytologique ou des coupes tissulaires. C'est une technique qui combine l'immunologie et l'histochimie dans le but de mettre en évidence sur une coupe histologique une molécule grâce à ses propriétés antigéniques.

La méthode statistique utilisées dans cette étude était de type statistiques descriptives ; test de T, coefficient de corrélation. La fréquence relative, la moyenne, l'écart type et l'erreur standard moyenne ont été calculés avec le logiciel Excel 2007.

II-3-2 mémoire 2 :

Le deuxième mémoire de fin d'étude est celui de **Abboud (2015)**, portant sur une population de 32 patientes porteuses d'adénomes à prolactine (prolactinome) suivis dans le service d'endocrinologie et le laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Centre de

L'Armée d'Ain Naadja (HCA). Le recrutement de patients a été effectué au moment de la consultation afin de procéder à une anamnèse.

Une suspicion clinique d'adénome hypophysaire confirmée par la biologie et /ou l'imagerie médicale a constitué le critère principale d'inclusion. Les patients ménopausée ont été exclus de l'étude étant donné que l'étude est accès sur la fertilité.

Dans se mémoire, l'étudiante a aussi mené une double étude : rétrospective et prospective.

➤ Une étude rétrospective

Une étude rétrospective sur dossiers portant sur 29 patients suivis au niveau de l'HCA entre Janvier 1996 et Juin 2015. Cette étude était basée sur le recueil des données sur dossiers du bilan hormonal hypophysaire (préopératoire et poste opératoire s'il y a chirurgie) complet avec dosage de LH et FSH et principalement la prolactinémie (PRL). De plus, un bilan radiologique avec une IRM hypophysaire a été effectué afin de déterminer le volume tumoral.

➤ Une étude prospective

L'étude prospective des 3 patients hospitalisés pendant la période de stage de trois mois allant de Mars à Juin 2015.

L'interrogatoire (anamnèse) des patients consiste en la précision de l'identité de chaque patient et les motifs de consultation ou d'hospitalisation ; les signes fonctionnels tels que céphalées, aménorrhée, galactorrhée, stérilité secondaire, infertilité, trouble de la vision. Les antécédents personnels et familiaux des patients portant sur la présence d'affections endocriniennes et/ou métaboliques, de prise de médicaments freinateurs de l'hypophyse, la notion d'accouchement difficile est aussi mentionné.

Tableau IV: Le dosage radio-immunologique de la prolactine est un dosage de type sandwich selon le mode opératoire suivant :

Étape 1 Répartition	Étape 2 Incubation	Étape 3 Comptage
<ul style="list-style-type: none"> - Distribuer 25 UI de standards, de contrôle ou d'échantillon dans les tubes revêtus correspondants. - Ajouter 200 UI de prolactine marquée à l'iode 125 dans tous les tubes, y compris les tubes T. - Mélanger le contenu de chaque tube avec un appareil de type vortex. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incuber : 1 heure à 37⁰C dans un bain-marie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirer soigneusement le contenu de chaque tube. - Lavage avec de l'eau distillé deux fois. - Mesurer la radioactivité liée aux tubes revêtus à l'aide d'un scintillateur gamma réglé sur la mesure de l'iode 125.

(ABBOUD, 2015)

Concernant le dosage de la LH et FSH ; l'étudiante avait pris 100µl des sérums des différents patients qu'elle avait mis dans des tubes numérotés, revêtus et étiquetés. Ensuite, il y a eu introduction de 200 µl de diluant de dosage dans chaque tube et incubation pendant 45mn à 37 °C. Nous avons transvasé le contenu des tubes dans d'autres tubes afin de laver les 1^{ers} tubes par les procédures suivantes :

- Pipeter 1 ml de la solution de lavage diluée dans chaque tube.
- Secouez la grille de tube à essai vigoureusement pendant environ 5 secondes.
- Vider la solution de lavage dans les tubes, soit par décantation ou aspiration.

Nous avons, par la suite, pipeté 300µl de l'Anticorps anti-FSH I¹²⁵ et/ou Anticorps anti-LH I¹²⁵ dans chacun des tubes précédemment lavés (les premiers tubes) puis les incubés pendant 45mn à 37°C. Nous avons procédé à deux lavages des tubes selon la procédure précédente. Enfin, procéder au comptage des tubes lavés dans un compteur « Automatic Gamma Counter 2470 » calibré pour I¹²⁵.

Les prélèvements tumoraux des patients ayant subi la chirurgie, proviennent des collections du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'HCA. L'ensemble des prélèvements étudiés correspondent à des pièces d'exérèse chirurgicale fixées dans une solution de formol tamponnée à 10%, coupées, incluses et archivées en blocs de paraffine.

La méthode statistique utilisée dans ce mémoire pour comparer 2 échantillons de la série, était le test X_2 . Pour les paramètres étudiés comme facteurs pronostiques, le calcul de la moyenne et l'écart-type et le coefficient de corrélation. Les résultats du test de X_2 ont été considérés comme significatifs lorsque la probabilité p était inférieure à 5% ($p < 0.05$), l'étude a été réalisée par méthode de l'Excel.

II-3-3 Article 1 :

D'après l'étude d'**Etienne et collaborateurs (1997)**, la méthode de travail était basée sur un diagnostic de prolactinome confirmé par immunocytochimie pour la moitié des patients (26 hommes et 22 femmes). Les autres patients répondaient aux critères diagnostiques suivants : taux sériques moyens de PRL d'au moins 50 ng/ml et TDM ou IRM montrant une tumeur hypophysaire de moins de 10 mm de diamètre pour les microprolactinomes et des taux de PRL supérieurs à 200 ng/ml. La majorité des patients des deux sexes ont suivi un traitement à base de Bromocriptine, alors que quelques cas ont dû subir une intervention chirurgicale.

Concernant l'étude statistique, les données sont présentées sous la forme de 6 Sem Sauf indication contraire. Le test non paramétrique de la somme des rangs à deux échantillons de

Wilcoxon a été utilisé pour comparer les moyennes géométriques des groupes d'étudié. La fréquence des observations entre hommes et femmes a été comparée par le test de X_2 et la probabilité exacte de Fischer. Le niveau de signification a été fixé à $p < 0.05$.

II-3-4 Article 2 :

L'étude de **Kreutzer et collaborateurs (2008)**, de 1990 et 2005, porte sur 212 patients atteints de prolactinomes. La série consécutive comprenait 133 femmes et 79 hommes. Les indications chirurgicales ont été divisées en indications «classiques» et en indications «Modernes» définies comme des prolactinomes kystiques ou des patients atteints de microprolactinomes qui ont décidé individuellement d'un traitement chirurgical primaire.

Dans cette étude, les taux basaux à jeun de PRL, de cortisol, d'hormone de croissance (GH), de testostérone, de gonadotrophines, d'œstradiol et d'hormones thyroïdiennes ont été mesurés dans le sérum de tous les patients en préopératoire. De plus, les niveaux de cortisol ont été mesurés 30 minutes après l'administration d'adrénocorticotropine (ACTH). Cette évaluation endocrinologique comprenant les taux matinaux d'hormones basales à jeun et un court test d'ACTH a été répétée au jour 7 après chirurgie trans-sphénoïdale et lors des visites de suivi à 3 mois puis à intervalles annuels ou semestriels chez 171 des 212 (80,7 %) patients avec une moyenne suivi de 19,6 mois (intervalle de 3 à 132 mois ; médiane de 12 mois).

Concernant l'étude histopathologie ; les échantillons chirurgicaux de tous les patients ont été analysés conformément aux directives de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en utilisant une coloration à l'hématoxyline et à l'éosine ainsi qu'une immunohistochimie. L'immunocoloration des échantillons a été réalisée en utilisant le panel d'anticorps suivant : ACTH (clone 02A3, DAKO), hormone folliculostimulante (FSH ; clone C10, DAKO), GH humaine (hGH ; DAKO), LH (clone C93, DAKO), PRL (DAKO) et (TSH; clone 0042, DAKO).

L'étude statistique non appariées a été utilisé pour comparer les variables continues entre les sous-groupes. Une analyse de régression logistique multiple a été utilisée pour déterminer des prédicteurs indépendants de résultat/rémission. Les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel statistique Statistica (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

II-3-5 Article 3 :

Selon l'étude de **Ranko et collaborateurs (2015)**, l'essai clinique prospectif a inclus 104 patients hyperprolactinémiques en âge de procréer. Tous les patients sont de sexe féminin, il existe une infertilité chez toutes les femmes mariées. La méthode d'étude est basée sur un diagnostic (anamnèse, examen clinique, échographie pelvienne, analyse d'urine et de sang. Les patients présentant une hyperprolactinémie secondaire été exclus de la poursuite des

Investigations. Aux jours 2-4 du cycle menstruel spontané le taux des hormones FSH, LH, PRL et TS ils sont mesurés, ainsi que le taux de PRL est mesuré à la phase lutéale (jours 22). Les patients infertiles également été fait l'objet d'investigations sur l'infertilité : hystérosalpingographie, analyse des infections associées, laparoscopie.

Les données recueillis ont été traitées et les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide d'un logiciel commercial. La signification statistique a été testée avec le test t de Student ($p < 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif) et un test t pour les proportions pour les petits échantillons indépendants avec la méthode approximative corrective de Cochran et Cox pour les petits échantillons indépendants a été effectué si nécessaire.

II-3-6 Article 4 :

D'après l'étude d'**Ilan et collaborateur (2016)**. Il est identifié 18 patients de macro adénome massifs sécréteurs de PRL, diagnostiqué sur la base d'une imagerie hypophysaire, un profil hormonal, et traités par le cabergoline et bromocriptine. Les taux sériques de PRL ont été mesurés par le test immunométrique, le dosage immunologique électrochimoluminescens ECLIA.

Les calculs statistiques ont été effectués avec le logiciel SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type (SD), sauf indication contraire. Pour les comparaisons de groupe, nous avons utilisé le test pour analyser les différences dans les variables numériques. Le produit Pearson a été utilisé pour l'analyse des corrélations entre les variables. On a supposé que les différences observées étaient statistiquement significatives si la probabilité d'occurrence fortuite (p valeur) était inférieure à 0,05.

II-3-7 Article 5 :

Frederick et collaborateurs (2017) où une étude rétrospective a été réalisée sur tous les patients ayant subi une résection endoscopique transsphénoïdale transnasale d'un prolactinome de mars 2008 à juin 2016.

La méthode d'étude est basée sur des données ont été extraites des dossiers des patients comprenant la démographie, le type de traitement médical, la durée de l'essai de thérapie médicale, la réponse au traitement médical, les raisons de procéder à la chirurgie, présentant des symptômes, une taille de la tumeur lors de l'intervention chirurgicale, présentant un taux de prolactine postopératoire à 2 mois, durée du séjour, radiothérapie postopératoire et poursuite du traitement médical après la chirurgie.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du test de Fisher test exact ou test du chi carré pour les variables catégorielles et bilatéral tests pour les variables continues. L'hypothèse d'une variance égale ou inégale a été déterminée en effectuant la F-test de l'égalité des variances. La signification a été fixée à un p-valeur inférieure à 0,05.

II-3-8 Article 6 :

Dans l'étude d'**Oksana et collaborateurs (2019)**, la méthode d'étude est basée sur des données radiographiques, biochimiques et histopathologiques obtenus après le diagnostic de prolactinomes géants pour 71 patients. C'est une étude de cohorte rétrospective du 1er janvier 1997 et le 31 décembre 2017.

Les dosages hormonaux ont été effectués par la méthode sandwich Prolactin II de Roche Cobase immunoassay.

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour fournir. Un résumé des données. Les données catégorielles sont présentées sous forme de fréquences absolues et relatives (pourcentages). Les données continues sont présentées sous forme de médiane (plage minimale à maximale). À comparer les médianes entre deux groupes indépendants, nous avons utilisé le test non paramétrique de la somme des rangs de Wilcoxon. Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour estimer les associations de facteurs de réponse biochimique et structurelle complète à la thérapie. Un modèle de régression logistique multivariée a été ajusté en utilisant des facteurs associés à une réponse biochimique et structurelle complète au traitement. Tous les tests étaient bilatéraux et p les valeurs inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives. Toutes les analyses statistiques ont été menées à l'aide de la version 13 de JMP (SAS Institute, Cary, Caroline du Nord).

II-3-9 Article 7 :

Almalki et collaborateurs (2020), basé sur une étude de cas rétrospective et un examen clinique de patients présentant des prolactinomes géants dans la clinique hypophysaire entre 2006 et 2018 ont été inclus dans l'étude. Parmi les dossiers examinés, 33 patients (24 hommes ; 9 femmes) dont l'âge du diagnostic était compris entre 18 et 63 ans (moyenne = 37,21 ans) répondaient aux critères de sélection des prolactinomes géants.

Un examen clinique de patients présentant des prolactinomes géants dans la clinique hypophysaire et un diagnostic définitif était basé sur la présentation clinique (maux de tête, symptômes visuels, perte de libido, dysfonction érectile chez l'homme, oligoménorrhée ou

Aménorrhée et galactorrhée chez la femme, infertilité et ostéoporose chez les deux sexes), des concentrations élevées de PRL.

Les taux sériques de PRL ont été mesurés par dosage immunologique par électrochimoluminescence, Les évaluations radiologiques pour enregistrer la taille et l'extension de la tumeur étaient basées sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et Un examen du champ visuel a été réalisé à l'aide du périmètre Goldmann-Friedmann avant le traitement, 2 à 3 mois après le début du traitement, puis tous les 6 mois jusqu'à normalisation des résultats. Examen ophtalmique et évaluation du champ visuel au départ et à la dernière visite en tant que mesure de résultat subjectif importante chez tous les sujets. Tous les patients ont reçu uniformément un agoniste dopaminergique (AD) comme traitement primaire sous forme de CAB.

Les résultats de l'étude statistique sont exprimés en moyenne \pm SD pour les variables continues et en pourcentages (%) pour les fréquences. Les données ont été analysées à l'aide de SPSS version 16.5 (SPSS Chicago, IL, USA). Les différences entre un patient, la PRL ou les paramètres liés à la tumeur en fonction du temps écoulé jusqu'à la réponse au traitement ont été calculées avec le test t non apparié de Student. Une valeur p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

Le diagnostic est fait par trois bilans essentiels chez la plupart des études :

- **Un bilan biologique** : ou un bilan hormonal hypophysaire à la fois à la recherche d'une sécrétion anormale ou d'une insuffisance antéhypophysaire.

Le diagnostic est fait par le dosage de la prolactine, dont le taux est corrélée à la taille de l'adénome, un taux de prolactine est supérieur à 20ng /ml indique la présence de macroadénome tous les cas. Un taux de prolactine est plus faible en cas de micro adénome.

- **Un bilan radiologique** : ou morphologique de la région par IRM, complété éventuellement par un scanner moins performant mais permettant de mieux voir les structures osseuses.
- **un bilan ophtalmologique** : en cas de macroadénome (acuité visuelle, oculomotricité, le champ visuel au goladman).

Chapitre III :
Résultats et discussion

III-1 Répartition des adénomes hypophysaire à prolactine en fonction des différents paramètres :

Dans notre travail, nous avons comparé les données cliniques, biologiques et radiologiques des adénomes à prolactine entre les deux sexes à partir des résultats obtenus de deux mémoires de fin d'étude et sept articles scientifiques étudiés. Les résultats des différentes études en fonction de différents paramètres : sexe, âge, taux de prolactine, la taille de la tumeur, la cause de diagnostic, traitement et la chirurgie sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau V: Comparaison des différents résultats d'études portant sur les prolactinomes chez les deux sexes.

Auteurs	Nombre de patients	F	H	Age moyen	Taux de PRL	Taille de tumeur	Cause de diagnostic	traitement	La chirurgie	Après la chirurgie
Etienne et al. (1997)	96	51	45	H : 43ans F : 26ans	H: 2789 ng/ml F :292 ng/ml	H :26-28mm F : 10 mm 8 hommes (tumeur géant)	Des signes endocriniens, infertilité primaire, aménorrhée de (2 et 10 ans), impuissance.	40 hommes et 41 femmes reçu le BRC	Intervention Chirurgicale Infructueuse 9 hommes 4 femmes	12 normalisations de PRL
Kreutzer et al. (2008)	212	133	79	36 ans (âge médian 32 ans)	Elevé	Microadénomes pour 56 cas, 146 cas de macroadénomes , et 10 cas des adénomes géants	aménorrhée et/ou galactorrhée chez les femmes les anomalies de champ visuel et maux de tête chez les hommes	175 CAB	212	/
Abboud (2015)	32	20	12	32 ans	Supérieur à 1000Ug/l.	13 cas : macro prolactinome Contre 4 cas non invasive. 15 personnes qui ont micro prolactinome	Aménorrhée, galactorrhée, baisse de libido, cycles irrégulier et (autres symptômes)	BRC et CAB à dose progressive. L'amélioration de l'aménorrhée chez la femme est due à l'effet anti_sécrétoire de la	/	/

								PRL, au rétablissement de la pulsativité de la LH hypothalamique et la pulsativité abolie par l'hyperprolactinémie		
Ranko et al. (2015)	104	104	0	34 ans	Supérieur à 2000mIU/ L	/	78 cas Infertiles (primaires et secondaire) 26 cas non Mariés (troubles de cycles, aménorrhée, galactorrhée,	BRC Quinagolide	/	/
Ilan et al. (2016)	18	2	16	36,3 ans	28465 ng/ml	60-92 mm	maux de tête, une détérioration visuelle, une diminution de la libido et une dysfonction érectile chez 9 hommes, aménorrhée, changements de comportement, galactorrhée chez une et une patiente et ophtalmologie	CAB 17 cas BRC 1 cas	9 Intervention chirurgicale	7/4 Normalisation de taux de prolactine
Frederick et al. (2017)	79	57	22	F : 35 ans H : 38 ans	F : 532,5 ng/ml H : 2281 ng/ml	H : macro : 12 micro : 7 Géants : 3 F : macro 23, micro 34, géant : 0	Baisse de la libido, Gynécomastie, Irrégularités menstruelles, Galactorrhée, Mal de crâne, Perturbation visuelle	CAB et BRC	79 patients ayant subi une intervention chirurgicale	Normalisation de taux sérique.

Ali cherif et acherouf kebir (2017)	15	10	5	35,6 ans	73,01 à 287,58 ng/ml	2 micros 2 géants 11 macros	aménorrhée galactorrhée baisse de la libido impuissance	/	Intervention chirurgicale	Diminution des taux de PRL, GH, IGF-1 chez les femmes FSH, LH, TS et Estradiol sont à la hausse
Oksana et al. (2019)	71	8	63	14,1 à 71,4 ans	120 à 100000 ng / ml	4 à 9,8 cm	changements de vision, maux de tête, diminution de la libido, déficits neurologiques focaux, hypogonadisme, infertilité	71 p (AD) 15 p (BRC) 36 p (CAB) 19 p les 2 AD	chirurgie (n = 30)	8P diminution de tumeur 15p normalisation de PRL
Almalki et al. (2020)	33	9	24	F: 18 à 63 ans (37,21 ans) H: 20 à 63ans (38,13ans)	supérieur à 1000 µg / mL(95 615,03 ng/ L)	supérieur à 40 mm	Les caractéristiques de présentation les plus courantes sont les céphalées (87,8 %), les défauts visuels (69,7 %) et l'hypogonadisme (51,5 %).	CAB. Les concentrations sériques de PRL se sont complètement normalisées chez 11 patients et significativement réduites chez 22 patients	/	/

III-1-1 Répartition selon le sexe :

L'adénome à prolactine, principale étiologie des hyperprolactinémies, représente la variété d'adénomes hypophysaires sécrétant la plus fréquente. Dans les différents résultats, nous observons que le prolactinome est retrouvé chez les femmes plus que les hommes donc il y'a une prédominance de sexe féminin remarqué dans les études suivantes : **Etienne et collaborateurs (1997)** ; **Kreutzer et collaborateurs (2008)** ; **Ranko et collaborateurs (2015)**; **Abboud (2015)** ; **Frederick et collaborateurs (2017)** ; **Ali cherif et acherouf**

kebir (2017). Seules les trois études qui échappent à la règle est celle de **Ilan et collaborateurs (2016)** ; **Oksana et collaborateurs (2019)** ; **Almalki et collaborateurs (2020)**. D'après l'étude de **Delgrange et Collaborateurs (1997)** et au moment de diagnostic, les prolactinomes sont plus importants chez les hommes que chez les femmes. Il est connu que le sexe ratio Femmes/Hommes est de 1,7(133/79), dans la série chirurgicale de **Kreutzer et collaborateurs, (2008)**. En accord avec d'autres études selon lesquelles des prolactinomes géants sont observés dans la population jeune, nous avons constaté que près de 38,7% des patients avaient moins de 30 ans au moment du diagnostic. De nombreuses séries ont montré une prépondérance masculine (**Trouillas et al., 2000** ; **Corsello et al., 2003** ; **Chentli et al., 2015**).

Cette prédominance Féminine est connue dans la littérature, elle avait été rapportée par plusieurs études dont entre autres ; **Nguenan, 2004** à 83,30%, **Petit et al., 2003** en France en 2002 à 85,53%, **Seck, (2003)** à 83,33%. **F rederick et Collaborateur (2017)**, noté certaines différences entre les sexes dans les prolactinomes qui sont plus fréquents chez les femmes, et c'était confirmer dans notre série avec plus de deux fois le nombre de patientes par rapport aux patients masculins au cours de la période d'étude. De plus, dans d'autres séries, les femmes ont tendance à être 10 ans plus jeunes à l'âge du diagnostic, bien que cela ne soit pas évident dans notre série, l'âge au moment de la chirurgie n'étant que légèrement plus âgé chez les hommes (**Colao, 2009**).

Cette nette prédominance féminine pourrait s'expliquer par le fait que la symptomatologie clinique est plus riche chez la femme que chez l'homme. De même, l'existence de troubles sexuels chez l'homme amène rarement à consulter et à envisager l'éventualité d'une hyperprolactinémie.

III-1-2 Répartition selon l'âge :

Il ressort de cette étude que l'âge des patients variait entre 4 et 58 ans, avec un âge moyen de 33,5 ans ; la tranche d'âge de 21 à 31 ans était la plus représentée avec 42,10%. Ces résultats sont similaires à ceux **d'Essais et al** en Tunisie en (2002), **Azeroual** au Maroc en 2012, **N'Guessan et al** en côte d'Ivoire en 2003 et **Nguenam** au Mali en 2004 qui trouvent respectivement 33 ans, 33 ans, 33 ans et 31,6 ans. L'âge des patients est plus élevé chez **Petit et al** en France en (2002) qui avaient rapporté un âge moyen plus élevée, de 40 ans. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les symptômes se manifestent le plus chez les femmes jeunes pendant la période d'activité sexuelle.

Le prolactinome est plus fréquemment retrouvé chez les femmes à un âge plus précoce par rapport aux hommes dans la plupart des études, cela est dû probablement à la difficulté de diagnostic chez les hommes. Ces résultats sont comparables à celui de **(Seck, 2003)** ; **(Nouedoui et al., 2000)** et **(Essais et al., 2002)** qui confirment que la prédominance féminine (54%) et l'âge moyen de 37,32ans avec des extrêmes de [15 -74ans].

III-1-3 Répartition selon le taux de PRL et la taille des tumeurs :

Aussi, tous les résultats de ces études montrent que la concentration de prolactine est plus élevée chez les deux sexes par rapports au taux sériques normal.

Autre fait marquant, la taille des tumeurs est plus grosse chez les hommes que les femmes (macroadénomes et prolactinome géant). Cette prépondérance de grosses tumeurs chez les hommes a généralement été attribuée à un retard de diagnostic plus long. Cette hypothèse suppose que les micro- et macroadénomes sont deux stades de la même maladie et qu'il existe une bonne corrélation entre la durée de la maladie et la taille de la tumeur **(Spark et al., 1982)** ; **(Gimenez-Roqueplo et al., 1992)**.

Cependant, les résultats de cette étude indiquent que la différence entre les sexes dans le diamètre de la tumeur est présente même chez les jeunes patients. De plus, ils n'ont trouvé aucune corrélation dans les deux sexes entre la durée des symptômes et la taille de l'adénome. Chez l'homme cela est en d'accord avec un rapport précédent **(Hulting et al., 1985)**. Il y'a aussi une différence liée au sexe dans la distribution des prolactinomes géants par décennies de vie, indiquant une fois de plus que la biologie des prolactinomes est différente chez les deux sexes. Chez les hommes, la survenue de prolactinomes géants a un pic au cours de la quatrième décennie de la vie, puis diminue fortement.

Les tumeurs invasives représentent 40.6% de la totalité de tumeurs recensé. Ce taux se rapproche de celui observé dans la série anatomopathologique de **Scheithauer**, soit 30%**(Scheithauer et al., 1986)** et supérieur à celui de **Sautner et saeger (1991)** estimé à 41% pour tous les types d'adénomes hypophysaire et de **Saeger et collaborateurs (2007)** évalué à 50% pour les prolactinomes. En 1997, à partir d'une série endocrinologique et chirurgicale, il a été démontré que la vitesse de croissance des prolactinomes était plus rapide chez l'homme que chez la femme **(Delgrance et al., 1997)**. Cela a été réfuté dans une série endocrinologique de **Colao et collaborateurs (2003)** mais récemment confirmé par 2 études clinique **(Schaller et al., 2005)** et pathologique **(Qian et al., 2002)**.

Il est connu que les études incluant un grand nombre de patients et un long suivi post-opératoire sont plus explicite, notamment l'étude de **Kreutzer (2008)** portant sur 212 patients et celle de **Schaller (2005)** sur 26 patients. Le suivi de récurrence est rarement inférieur à 4 ans pour les adénomes hypophysaires tous types confondus.

III-1-4 Répartition selon les signes apparents :

Les patients souffrent des troubles de la fertilité chez les femmes : Aménorrhée galactorrhée, trouble du cycle menstruel...ect. Chez les hommes : Baisse de la libido, Gynécomastie, Trouble de l'érection.....ect.

Chez la femme l'association aménorrhée-galactorrhée représentait 74,19% des circonstances de découverte. Ce résultat est similaire à celui de **Seck** et **N'Guenam** qui retrouve 80% chacun comme circonstances de découverte, par contre ce résultat est supérieur à celui **Nouedoui et al** et **N'Guessan et collaborateurs** qui retrouvent respectivement 52% et 15,60%. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature qui le couple aménorrhée-galactorrhée était le motif le plus retrouvé. L'infertilité a été retrouvée chez 41,93% des patientes, ce résultat est plus bas que celui rapporté par **Mariko et al.** Au Mali en **2017** qui est de 50%.

Certaines études indiquent que le pic d'incidence des adénomes hypophysaires apparaît entre 20 et 45 ans chez la femme alors que chez les hommes la découverte est souvent plus tardive, entre 35 et 60 ans, en raison notamment de la plus grande fréquence des prolactinomes chez la femme, favorisant une clinique évidente, l'anomalie du cycle menstruel (**Faglia , 1993**). En dessous de 20 ans, les adénomes sont rares selon toutes les sources de la littérature, 85% du collectif étant des prolactinomes, et 10% des corticotrophinomes (**Mindermann et al., 1994**).

Les troubles de l'érection représentaient 42,85% des motifs de consultation. Ce résultat est inférieur à celui rapporté par **Nouedoui et al., 2000** au Cameroun qui rapporte 75%, mais supérieur à ceux de **Mariko et al.** Au Mali en **2017** et **N'Guessan et al ., 2017** qui ont rapportés respectivement 29,4% et 21,4% des cas. Ce résultat pourrait s'expliquer par la différence de l'échantillonnage.

Chez les hommes, 57,14% des patients se plaignaient d'une baisse de la libido, ce résultat est inférieur à ceux d'**Abram et al., et Nouedoui , 2000** qui rapporte respectivement 77% et 75% des cas.

Les adénomes hypophysaires géants sont des tumeurs ayant le diamètre supérieur à 4 cm (Symon *et al.*, 1979). La taille de la tumeur au moment de diagnostic peut indiquer des aspects spécifiques de la pathogenèse des adénomes hypophysaire.

III-1-5 Répartition selon l'évolution d'adénome :

En ce qui concerne les macroprolactinomes, de grandes variations du taux de croissance sont probables, et ces tumeurs peuvent entrer dans une phase statique à un certain stade de leur développement, de sorte que la durée de la maladie n'est pas prédictive de la taille de la tumeur. Le potentiel de croissance des macroprolactinomes semble plus élevé chez les hommes que chez les femmes, étant donné une prépondérance masculine de formes agressives de la maladie (c'est à dire prolactinomes géants, invasifs et malins) malgré l'augmentation générale de la prévalence du prolactinome chez les femmes (Miyai *et al.*, 1986). Les prolactinomes géants sont rares et presque exclusivement observés chez les hommes de tous âges. Neuf des 10 cas inclus dans la plus grande série rapportée sont des hommes (Davis *et al.*, 1990).

En général, les prolactinomes sont plus fréquents chez les femmes, mais ils sont plus gros, plus invasifs et plus agressifs chez les hommes (Delgrange *et al.*, (2009). Vroonen *et collaborateurs*, (2012) Almalki *et collaborateurs*, 2020 est concordant avec la littérature récente, et constaté qu'il y avait plus d'hommes atteints de prolactinomes géants.

III-1-6 Répartition selon le traitement médical et chirurgical :

Après le diagnostic, nous avons remarqué qu'il y a des cas qui avaient subi un traitement médical fait appel aux AD tel que : BRC, CAB, et Quinagolide, et qu'il y a des patients qui devaient subir une intervention chirurgicale pour la normalisation de PRL et la disparition de la tumeur.

Plusieurs études ont maintenant montré que les agonistes de la dopamine sont très efficaces pour restaurer la fertilité chez les femmes atteintes d'un micro- ou d'un macroprolactinome et représentent donc le traitement de premier choix dans cette condition. (Melmed *et al.*, 2011 ; Molitch, 2011 ; Lebbe *et al.*, 2010). Bien qu'il soit bien connu que la cabergoline est mieux tolérée et plus efficace que la bromocriptine (Webster *et al.*, 1994), peu d'études ont comparé directement les deux médicaments dans leur efficacité pour permettre la gestation, ne montrant qu'un léger avantage en faveur de la cabergoline (Wang *et al.*, 2012).

Laurent Vroonen et collaborateur 2012, démontre que Le concept de résistance pharmacologique dans les prolactinomes, défini empiriquement comme une incapacité à normaliser les taux de PRL et / ou à réduire le volume de la tumeur d'au moins 50% (**Molitch., 2005**), a été affiné ces dernières années, grâce à des études centrées sur les patients traités par CAB. En raison de sa plus grande efficacité et tolérance, CAB a réduit le nombre de patients incapables d'atteindre la normalisation de la PRL en raison d'effets secondaires qui limitent la tolérance et l'observance du traitement (**Verhelst et al., 1999 ; Di Sarno et al., 2001 ; Molitch, 2008**).

De plus, les écarts paraissent car les réponses hormonales et tumorales ont conduit à ce que le rétrécissement de la tumeur soit considéré comme inapproprié pour définir la résistance pharmacologique (**Di Sarno et al., 2001**). D'après une étude dose-réponse récente sur les macroadénomes sécrétant des PRL et sur les plages de doses d'étiquetage actuelles pour le CAB dans la pratique clinique (**Webster et al., 1992 ; Webster et al., 1994**). Nous avons concentré notre attention sur les patients qui n'ont pas réussi à normaliser la PRL à l'extrémité supérieure de la plage de titration marquée pour le CAB dans le traitement du prolactinome, à savoir 2,0 mg / semaine.

La première étape recommandée dans le traitement des prolactinomes résistants est de passer à un DA plus puissant, le cas échéant, et le CAB est actuellement le médicament de choix. (**Molitch, 2008 ; Colao et Savastano, 2011**) Lorsque la PRL ne parvient pas à se normaliser à une dose hebdomadaire de 2,0 mg de CAB, une augmentation progressive de la dose est recommandée, à condition que chaque étape améliore la sécrétion de PRL et / ou les symptômes liés à la maladie. (**Shimon et al., 2007. Colao et Savastano, 2011. Melmed et al., 2011**).

D'après **Mahamane et collaborateur (2018)**, la cabergoline a été prescrite chez 65,8% des patients, ce résultat est comparable à celui de **Mariko et collaborateurs** au Mali en **2017** qui retrouve 64,9%. Ceci pourrait s'expliquer par son efficacité et sa bonne tolérance. D'autre part **Ranko et collaborateur (2015)**, a déclaré que Le quinagolide est plus efficace dans le traitement de l'hyperprolactinémie que la bromocriptine (**Manuchehri et al 2007**), mais il a également été rapporté que le quinagolide est supérieure à la bromocriptine dans le traitement de l'infertilité associée à une hyperprolactinémie (**Barlier et al., 2006 ; Chanson et al., 2007**)

Parmi tous les agonistes de la DA, la cabergoline a la demi-vie la plus longue (65h) il est donc possible d'être administrée une ou deux fois par semaine, mais il y a aussi une chance

pour une grossesse précoce d'être exposée aux effets de cabergoline. La plus grande étude rapportée jusqu'à présent a inclus plus de 300 cas et l'incidence des anomalies fœtales n'était pas élevée (**Colao et al., 2008**).

De ce qui précède, l'étude **d'Oksana et collaborateur (2019)** ils ont constaté que la plupart des patients avaient une excellente réponse à la thérapie DA.

Pour la concentration de PRL, il a diminué de 99,6% et le volume de la tumeur a diminué de 96,8%. Bien que la normalisation de la PRL puisse être réalisable chez certains patients atteints de prolactinome géant (55% dans cette étude).

Les AD étaient efficaces pour contrôler la concentration de PRL (98,8%) et le rétrécissement du volume de la tumeur (81,2%) **Ly L, et al., (2018)**. **Gillam et al., (2006)** ont rapporté un taux de normalisation de la prolactine de 65%. **Saeki et al., (1998)** ont trouvé que le traitement à la bromocriptine (5 à 15 mg par jour) était efficace pour contrôler les taux de prolactine chez 6 des 10 patients atteints de prolactinomes géants. **Shrivastava et al., (2002)**, qui ont traité 10 hommes avec de la bromocriptine (10 mg par jour), ont noté une diminution de la prolactine.

Le CAB est considéré comme le traitement principal des prolactinomes géants. La dose optimale et la durée du traitement par DA pour le prolactinome géant ne sont pas claires, mais la dose de CAB peut être augmentée en toute sécurité tant que le patient le tolère sans aucun effet indésirable, **Gillam et al., (2006)** disent que le traitement devrait durer toute la vie car la repousse rapide de la tumeur a été signalé l'arrêt du traitement (**Trouillas, 2000**) Plusieurs rapports de cas ont fait état d'un suivi à long terme chez des patients atteints de CAB. (**Shrivastava et al., 2002 ; Maiter et Delgrange, 2014 ; Fernandes et al., 2015**).

Gillam MP et collaborateurs, (2006) indiquent que les options thérapeutiques comprennent généralement la chirurgie, la radiothérapie et le traitement médical. Cependant, les résultats chirurgicaux ne sont pas satisfaisants, risqués et permettent rarement de guérir en raison de la taille, de l'emplacement et du caractère invasif de la tumeur (**Cho EH et al., 2009 ; Melmed, 2017**)

D'après l'étude de **Laurent Vroonen et Collaborateurs (2012)**, la chirurgie est souvent nécessaire dans les prolactinomes résistants à la dose maximale tolérée de DA (**Colao et Savastano, 2011 ; Melmed et al., 2011 ; Kars et al., 2009**). La chirurgie a aidé à réduire la

Masse tumorale, mais une normalisation postopératoire de la PRL a été obtenue dans une minorité de cas.

Actuellement, les AD sont les traitements de première intention pour tous les prolactinomes, y compris les prolactinomes géant (**Javorsky et al., 2011 ; Maiter , Delgrange, 2014**) . Il existe plusieurs rapports faisant état d'une réponse prononcée et rapide de ces tumeurs à cette thérapie médicale (**Cho EH et al., 2009 ; Rahmanian et al., 2013 ; Prague et al., 2014**). Néanmoins, la majorité des patients atteints de prolactinomes géants ont besoin d'un traitement médical à vie et la guérison est très rare (**Maiter et Delgrange, 2014**).

Conclusion

Conclusion

Notre étude portant sur les effets des prolactinomes sur la fertilité humaine vise à clarifier les effets de la prolactinomes sur la fertilité chez les deux sexes. Notre travail a pour objectif de comparer les données cliniques, biologiques et radiologiques des adénomes à prolactine entre les deux sexes à partir des résultats obtenus de 7 articles scientifiques et deux mémoires de fin d'étude.

Nous avons remarqué à travers les articles que nous avons précédemment discutés que l'adénome a prolactine se manifeste à un à un âge précoce chez les femmes par rapport aux hommes dans la plupart des études, cela est dû à la difficulté de diagnostic chez les hommes. La concentration de taux de prolactine est plus élevée chez les deux sexes par rapports au taux sériques normal dans toutes les études. Cette élévation de prolactine est responsable, chez l'homme, d'une baisse de la libido, d'infertilité ou plus rarement de galactorrhée. Chez la femme, c'est une des principales causes de galactorrhée, de troubles du cycle ou d'infertilité par anovulation.

L'adénome à prolactine provoque souvent l'infertilité et le traitement rétablit généralement l'ovulation et la fertilité. Nous avons constaté que les agonistes de la DA sont généralement préférés à la chirurgie en raison de leur plus grande efficacité et absence d'effets indésirables, la cabergoline étant généralement préférée à la bromocriptine en raison de son thérapeutique plus élevée.

En raison des circonstances dont nous avons été témoins en raison de la pandémie de Corona, nous n'avons pas pu rejoindre les centres hospitaliers, et à partir de là, nous avons dû changer la méthode de recherche et nous nous sommes contentés du côté théorique uniquement.

Références

Références

1. **Abboud yasmina., 2015.** Etude prospective et rétrospective des prolactinomes et leurs incidences sur la fertilité au niveau de l'hôpital d'Ain Naaja. Mémoire du diplôme master. Université de saad d'ahlab blida.Pp45.
2. **Abderrahmane L et Bouchekouk D., 2015.** Etude immunohistochimiques des adénomes hypophysaires. Mémoire de Master 2 Université saad dahleb Blida.Pp : 3.
3. **Abram F, Linke F, Kalfon A, et all., 1998.** Dysérection secondaire à une hyperprolactinémie. A propos de 13 cas, 8 : 537-541.
4. **Ali cherif aicha, Acherouf kebir sihem., 2017.** Etude prospective et rétrospective des prolactinomes et leurs incidences sur la fertilité chez les patientes suivis au niveau de l'Hôpital « Mohamed Lamine DEBAGHINE » de Bab El-Oued. Mémoire du diplôme master. Université de saad d'ahlab blida.Pp 62.
5. **Almalki, M. H., Aljohani, N., Alzahrani, S., Almohareb, O., Ahmad, M. M., Alrashed, A. A., ... & Mahmood Buhary, B., 2020.** Clinical Features, Therapeutic Trends, and Outcome of Giant Prolactinomas: A Single-Center Experience Over a 12-Year Period. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 13, 1179551420926181.
6. **Arafah BM, Nasrallah MP., 2001.** Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr. Relat. Cancer* ; 8(4):287---305.
7. **Asa, S. L., Penz, G., Kovacs, K., & Ezrin, C., 1982.** Prolactin cells in the human pituitary. *Arch Pathol Lab Med*, 106(360).
8. **Asanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA., 2006.** Guidelines of the pituitary society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* ; 65 : 265-73.
9. **AZEROUAL, M., LMEJJATI, M., & BENALI, S., 2012.** Les aspects neurochirurgicaux des adénomes hypophysaires, expérience du service de neurochirurgie CHU Mohamed VI de Marrakech.
10. **Bachelot, A., Courtilot, C., & Touraine, P., 2005.** Quand et comment traiter une hyperprolactinémie?. *La Presse Médicale*, 34(10), 731-737.
11. **Barlier A, Jaquet P., 2006.** Quinagolide—a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. *Eur J Endocrinol* ; 154: 187–195.
12. **Beauvy J., 2015.** Rôle des oncoprotéines MAF dans les cellules endocrines antéhypophysaires .Thèse du doctorat. L'université Claude Bernard Lyon1.75P.

13. **Berrebbri, 2008.** Maladies rares et grossesse de A à Z page 388. *Biol* 1992;46(2-3):101-7.
14. **BONNEVILLE J.F., CATTIN F., BONNEVILLE F., 2009.** Imagerie des adénomes hypophysaires. *La Presse Médicale*, 38 (1): 84-91.
15. **Brue .E., 2006.** Learning Group Leadership: An Experiential Approach P 181:182.
16. **Brue, T., et Delemer, B., 2007.** Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus-French Society of Endocrinology. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 68, No. 1, pp. 58-64).Elsevier Masson.
17. **Casanueva, FF, Molitch, ME, Schlechte, JA, Abs, R., Bonert, V., Bronstein, MD, et Giustina, A., 2006.** Lignes directrices de la Pituitary Society pour le diagnostic et la gestion des prolactinomes. *Endocrinologie clinique*, 65 (2), 265-273.
18. **Castinetti, F., Morange, I., Jaquet, P., Conte-Devolx, B., & Brue, T., 2008.** Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*, 158(1), 91-100.
19. **Chafik A, El Mghari G, El Ansari N., 2015.** Aménorrhée secondaire : une cause peut en cacher une autre. *Ann. Endocrinol*;76:399-400.
20. **Chanson P, Borson-Chazot F, Chabre O, Estour B., 2007.** Drug treatment of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol (Paris)* ; 68:113–117.
21. **Chanson P, Young J., 2015.** Hyperprolactinémie. EMC - Endocrinol.-Nutr;12.
22. **Chentli F, Azzoug S, Daffeur K, et al., 2015.**Complications neurologiques, psychiatriques, ophtalmologiques et endocriniennes dans les prolactinomes masculins géants: une étude observationnelle dans la population algérienne . *Indian J Endocrinol Metab* 19 : 359-363. doi: 10.4103 / 2230-8210.152771.
23. **Cho EH, Lee SA, Chung JY et al., 2009.** Efficacité et sécurité de la cabergoline comme traitement de première intention du prolactinome géant invasif. *J Korean Med Sci.* 2009; 24 : 874-878. doi: 10.3346 / jkms.24.5.874.
24. **Christin-Maître S, Delemer B, Touraine P, Young J., 2007.** Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)* ; 68(2-3), P:106-12.
25. **Ciccarelli, A., Daly, A. F., & Beckers, A., 2005.** The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*, 8(1), 3-6.
26. **Colao A et Savastano S., 2011.** Traitement médical des prolactinomes. Avis sur la nature. *Endocrinologie* 7 267–278. (doi : 10.1038 /nrendo.2011.37).

27. **Colao A, Abs R, Bárcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL., 2008.** Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)* ; 68:66–71.
28. **Colao A., Sarno AD., Cappabianca P., Briganti F., Pivonello R., Somma CD., Faggiano A., Biondi B. and Lombardi G., 2003.** Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol.*, 148 :325-331.
29. **Corsello SM, Ubertini G, Altomare M et al., 2003.** Prolactinomes géants chez l'homme: efficacité du traitement à la cabergoline. *Clin Endocrinol (Oxford)*; 58 : 662-670. doi: 10.1046 /j.1365-2265.2003.01770.x.
30. **Courtney S., 2015.** The Endocrine System: Hypothalamus and Pituitary. 156(11), P:3882–3884 doi: 10.1210/en.2015-1778.
31. **Davis JRE, Sheppard MC, Heath DA., 1990.** Giant invasive prolactinoma: a case report and review of nine further cases. *Q J Med* ; 275:227–238.
32. **Delemer, B., 2009.** Adénomes à prolactine: diagnostic et prise en charge. *La Presse Médicale*, 38 (1), 117-124. doi: 10.1016 /j.lpm.2008.10.009.
33. **Delgrance Delgrange, E., Trouillas, J., Maiter, D., Donckier, J., & Tourniaire, J., 1997.** Différence liée au sexe dans la croissance des prolactinomes: une étude clinique et des marqueurs de prolifération. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , 82 (7), 2102-2107.
34. **Delgrange E, Daems T, Verhelst J, Abs R, Maiter D., 2009.** Caractérisation de la résistance aux effets de réduction de la prolactine de la cabergoline dans les macroprolactinomes: une étude chez 122 patients. *Eur J Endocrinol* . 160 : 747-752.
35. **DiPiro JT, Talbert R, Yee G et coll., 2002.** Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 5e éd. New York McGraw Hill Medical ; 1405-8.
36. **Doucoure Bandiougou, M., 2010.** Intérêt de l'insemination intra utérine dans la prise en charge de l'infertilité à trompe saine.
37. **Echchikh Y., 2012.** Les adénomes hypophysaires : aspect épidémiologique, classification, traitement chirurgical et évolution à long terme (a proposé de 452 cas). Thèse du doctorat en médecine. CHU Ibn Sina de Rabat. 189P.
38. **Elster AD, Sanders TG, Vines FS, Chen MY., 1991.** Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post-partum: measurement with MR imaging. *Radiology*;181(2):531-5.

39. **ER Laws., 2008.** Pituitary tumor apoplexy : A review. *J Intensive Care Med* (23).
40. European Multicentre Cabergoline Dose-finding Study Group. *Clinical Endocrinology* 37 534–541. (doi:10.1111/j.1365-2265.1992.tb01485.x).
41. **Everitt, Fainstein Day P, Guitelman M, Artese R et al., 2001.** Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary* ; 7 :145-8.
42. **Ezzat S, Zheng, Asa SL., 2004.** Pituitary tumor-derived fibroblast growth factor receptor isoform disrupts neural cell-adhesion molecule /N-cadherin signaling to diminish cell adhesiveness: à mechanism underlying pituitary neoplasia. *Mol Endocrinol* .18.2543-2552.
43. **Fernandes V, Santos MJ, Almeida R, Marques O., 2015.** Suivi décennal d'un prolactinome géant. *BMJ Case Rep* ; 2015 : bcr2015212221. doi: 10.1136 / bcr-2015-212221.
44. **Frederick Yoo., Chan, C., Kuan, E. C., Bergsneider, M., & Wang, M. B., 2018.** Comparison of male and female prolactinoma patients requiring surgical intervention. *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*, 79(04), 394-400.
45. **Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A., 2006.** Progrès dans le traitement des prolactinomes. *Endocr Rev* ; 27 : 485-534. doi: 10.1210 / er.2005-9998.
46. **Gimenez-Roqueplo AP, Dupuy M, Delalande O et al., 1992.** Le microadenome à prolactine chez l'homme. *Ann Med Intern* ; 143:94 –97.
47. **Giorgio Crosigmani P., 2006.** Problèmes thérapeutiques actuels de l'hyperprolactinémie féminine. *Journal européen d'obstétrique et de gynécologie et de biologie de la reproduction*, 125 (2), 152-164.
48. **Habchi N.R., 2011.** Etude rétrospective et prospective des adénomes hypophysaires : apport de l'histologie et de l'immunohistochimie dans l'étude des facteurs pronostiques des prolactinomes. Thèse de Magister. Université des sciences et de technologie (Houari Boumesiene).148P.
49. **Hamidi ksana, O., Van Gompel, J., Gruber, L., Kittah, N. E., Donegan, D., Philbrick, K. A., ... & Bancos, I., 2019.** Management and outcomes of giant prolactinoma: a series of 71 patients. *Endocrine Practice*, 25(4), 340-352.
50. **Hulting AL, Muhr C, Lundberg PO, Werner S., 1985.** Prolactinomas in men: clinical characteristics and the effect of bromocriptine treatment. *Acta Med Scand* ; 217:101–109.
51. **Ilan Shimon. Sosa, E., Mendoza, V., Greenman, Y., Tirosh, A., Espinosa, E., & Mercado, M., 2016.** Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of

massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*, 19(4), 429-436.

52. **Johnson, P. T., Lunde, K. B., Haight, R. W., Bowerman, J., & Blaustein, A. R., 2001.** Ribeiroia ondatrae (Trematoda: Digenea) infection induces severe limb malformations in western toads (*Bufo boreas*). *Canadian Journal of Zoology*, 79(3).
53. **Kadiri A, Hafidi A, Chraïbi A., 2007.** Les adénomes à prolactine au Maroc : Résultats thérapeutiques dans 48 cas. *Revue française. Endocrinol. clin.*35 :3.
54. **Kars M, Pereira AM, Smit JW et Romijn JA., 2009.** Résultat à long terme de patients atteints de macroprolactinomes initialement traités par des agonistes dopaminergiques. *Journal européen de médecine interne* ; 20 387–393. (Doi:10.1016 / j.ejim.2008.11.012).
55. **Kreutzer, J., Buslei, R., Wallaschofski, H., Hofmann, B., Nimsky, C., Fahlbusch, R., & Buchfelder, M., 2008.** Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *European journal of endocrinology*, 158(1), 11-18.
56. **KUJAS M., 2007.** Histologie et cytologie des adénomes hypophysaire. *Encycl. Med. Chir.* ; 10-017-C-10, P:1-17.
57. **Lacolombe M., 2015.** L'abrégé d'anatomie et de physiologie humaine, septième édition Lamarre ; 280.
58. **Laurent Vroonen, Jaffrain-Rea, M. L., Petrossians, P., Tamagno, G., Chanson, P., Vilar, L., ... & Beckers, A., 2012.** Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *European Journal of Endocrinology*, 167, 651-662.
59. **Lebbe, M., Hubinont, C., Bernard, P., & Maiter, D., 2010.** Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clinical endocrinology*, 73(2), 236-242.
60. **Leung KC A, Pacaud D., 2004.** Diagnosis and management of galactorrhea. *Am Fam Phys* ; 70(3) : 543-50.
61. **Liu, C., & Tyrrell, J. B., 2001.** Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary*, 4(3), 179-185.
62. **Lv L, Hu Y, Yin S et al., 2018.** Prolactinomes géants: résultats des traitements multimodaux pour 42 cas avec suivi à long terme. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. [Publication électronique avant impression].

63. **Mahamane Sani, M., Moumptala, S., Moussa, D., Brah, S., Maazou, M., Malam-Abdou, B., Daou, M., Andia, A., Ada, A., & Adehossi, E. (2019).** Étiologies des Hyperprolactinémies au Niger. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, 19(4). Retrieved from <http://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/1157>.
64. **Maiter D, Delgrange E., 2014.** Les défis de la gestion des prolactinomes géants. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170 : R213-R227.
65. **Maiter D, Primeau V., 2012.** Update in the treatment of prolactinomas. *Ann Endocrinol (Paris)*; 73(2) : 90-8
66. **Malone H R., 2017.** Hypothalamus Anatomy. Medical societies: American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons.
67. **Manuchehri AM, Sathypalan T, Lowry M, Turnbull LW, Rowland-Hill C, Atkin SL., 2007.** Effet des agonistes dopaminergiques sur les prolactinomes et l'hypophyse normale évalué par imagerie par résonance magnétique à contraste dynamique (DCE-MRI). *Hypophyse* ; 10:261-266.
68. **Marieb E N., 2008.** Biologie humaine, principe d'anatomie et de physiologie, huitième édition ; 334,339-340,343.
69. **Mariko M, Sidibé A T., 2017.** Hyperprolactinémie à l'hôpital du Mali. *Annales d'endocrinologie*, 78 (4) ; 316.
70. **Meaney AM, O'Keane V., 2004.** Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinemia. *Life Sciences* ; 71 : 979-92.
71. **Meij B.P., Lopes M.B., Alden T.D., Laws E.R., 2000.** The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transphenoidal surgery. *J Neurosurgery* 96 :195-208.
72. **Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte J et Wass AH., 2011.** Diagnostic et traitement de l'hyperprolactinémie: un guide de pratique clinique de l'Endocrine Society. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* ; 96 273–288. (Doi:10.1210 / jc.2010-1692).
73. **Melmed S., 2017.** *L'hypophyse*. 4e éd. Londres, Angleterre: Academic Press: 465-501.
74. **Melmed, S., Casanueva, FF, Hoffman, AR, Kleinberg, DL, Montori, VM, Schlechte, JA et Wass, JA., 2011.** Diagnostic et traitement de l'hyperprolactinémie: un guide de pratique clinique de l'Endocrine Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (2), 273-288.

75. **Merouane F., 2015.** Etude rétrospective et prospective sur l'indice de l'acromégalie sur la fertilité des patients au niveau de l'hôpital central de l'armée d'Ain Naadja. Thèse de Master.66P.
76. **Mindermann T, Wilson CB., 1994.** Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:359-364.
77. **Misra M, Papakostas GI, Klibanski A., 2004.** Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* ; 65(12) : 1607-18.
78. **Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S., 1986.** Asymptomatic hyperprolactinaemia and prolactinoma in the general population: mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* ; 25 (5) : 549-54.
79. **Mlle Monique NGUENAN, 2004.** Pathologie hypophysaire dans le service de médecine interne de l'hôpital du point «g» de Bamako. Thèse de médecine. Faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie.Pp42.
80. **Molitch ME., 2002.** Prolactin. Dans : Melmed S. Réd. *The Pituitary*, 2^e éd. Cambridge, MA: Blackwell Science.
81. **Molitch ME., 2006.** Prolactin-secreting tumors: what's new?Expert Review of Anticancer Therapy.6, S29-35.
82. **Molitch ME., 2008.** Le patient prolactinome résistant à la cabergoline: nouveau défis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* ; 93 4643–4645. (doi: 10.1210 / jc.2008-2244)
83. **Molitch ME.2011.** Prolactinome pendant la grossesse. Meilleures pratiquesRes *ClinEndocrinol Metab*; 25: 885–96.
84. **Moussard CH., Mougins CH., 2005.** Biologie moléculaire biochimie des communications cellulaires. De Boeck and Larocq s.a.ISBN.2-8041-3488-1.
85. **Nguyen M., 2004.** Pathologie Hypophysaire en Médecine Interne de Point G de Bamako. Thèse en médecine. Université de Mali; 135 p.
86. **N'guessan K.B ; Lokrou L A., 2017.** Les hyperprolactinémies en Côte d'Ivoire : étude d'une série de 94 cas observés au CHU de Treichville disponible sur <http://biblio.uvci.edu.ci/record/2297/>consulté le 11/08/2017 à 20h38.
87. **Nguyen S H., 1999.** Manuel d'anatomie et de physiologie. Deuxième édition les fondamentaux ; 265-269.

88. **Nouedoui C, Moukouri E, Juimo A. G, et all., 2000.** Les adénomes à prolactine à Yaoundé : étude analytique de 36 cas consécutifs suivis dans le service de médecine interne de l'Hôpital de Yaoundé de 1990 à 1996. *Clinique* 2000, 82 :111-114.
89. **Petit A, Piednoir D, Germain M-L, et all., 2003.** Hyperprolactinémies d'origine médicamenteuse : étude cas/non-cas dans la banque nationale de pharmacovigilance. *Thérapie*, 58 2: 159-163.
90. **Porter RJ, McAllister-Williams RH, Young AH., 1999.** Acute effects of venlafaxine and paroxetine on serotonergic transmission in human volunteers. *Psychopharmacology* ; 146 : 194-8.
91. **Pritchard, T. C., & Alloway, K. D., 2002.** *Neurosciences médicales: les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques.* De Boeck Supérieur.
92. **Prosser PR, Karam JH, Townsend JJ, Forsham PH., 1979.** Prolactinsecretingpituitary adenomas in multiple endocrine adenomatosis,type I. *Ann Intern Med* ; 91:41-44.
93. **Qian, Colao A, Di samo A, Sarnacchiaro F, et al., 2002.** Prolactinomas resistant to standard dopamine agoniste respond to chronic cabergoline treatment .*J Clin Endocrinol Metab* 1997;82;876-883.
94. **Rahmanian M, Meybodi HA, Larijani B, Mohajeri-Tehrani M-r., 2013.** Giant prolactinoma: case report and review of literature. *J Diabetes Metab Disord.* ;12(1):3.
95. **Ranko Kutlesic , Popovic, J., Stefanovic, M., Janosevic, D. R., Zivadinovic, R., Petric, A., & Trenkic, M., 2016.** Association between hyperprolactinaemia and other causes of female infertility. *Facta Universitatis, Series: Medicine and Biology*, 17(1), 36-41.
96. **Riviere L.D., 2015.** Etude en IRM des macroadénomes hypophysaire corticotropes silencieux. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en medecine, 89P.
97. **RN Nawar D, AbdelMannan, WR Selman., 2008.** Pituitary tumor apoplexy : A review. *J Intensive Care Med*(23).
98. **Sautner D. And Saeger W., 1991.**Invasiveness of pituitary adenomas.*Pathol.Res Pract.*, 187 :632-636.
99. **Schaller B., 2005.** Gender-related differences in prolactionomes .A clinicopathological study.*Neuro.Endocrinol. Lett*, 23 :152-159.

100. **Scheithauer BW, Kovacs Kt., Laws Er. And Randall Rv., 1986.** Pathology of invasive pituitary tumours with special reference to functional classification. *J. Neurosurgery.*, 65 :733-744.
101. **Scheithauer, BW, Sano, T., Kovacs, KT, YOUNG Jr, WF, Ryan, N., et Randall, RV., 1990.** L'hypophyse pendant la grossesse: une étude clinicopathologique et immunohistochimique de 69 cas. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 65, No 4, pp. 461-474). Elsevier.
102. **Schmidt, Robert F., Willis, W.D., 2007.** Encyclopedia of Pain, Edition Number 1, Springer link book, page: LVIII, 2746.
103. **Seck M., 2003.** Hyperprolactinémie primaire. Thèse en médecine. Université Cheikh Anta Diop de Dakar (Dakar) ; 74 p.
104. **Shenenberger D, Knee T., 2005.** Hyperprolactinemia. (En ligne. Page consultée le 18 octobre 2005.) Adresse URL : <http://www.emedecine.com>
105. **Sherwood L., 2015.** Physiologie humaine. De Boeck Supérieur, 499,538 P.
106. **Shimon I, Benbassat C, Hadani M., 2007.** Efficacité du traitement à long terme par la cabergoline pour le prolactinome géant: étude de 12 hommes. *Eur J Endocrinol* ; 156 : 225-231. doi: 10.1530 / EJE-06-0646.
107. **Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, Post KD., 2002.** Prolactinomes géants: prise en charge clinique et suivi à long terme. *J Neurosurg* ; 97 : 299-306. doi: 10.3171 / jns.2002.97.2.0299.
108. **Snyder PJ., 2005.** (En ligne. Page consultée le 29 septembre). Clinical manifestations and diagnosis of hyperprolactinemia.
109. **Spark RF, Wills CA, O'Reilly G, Ransil BJ, Bergland R., 1982.** Hyperprolactinaemia in males with and without pituitary macroadenomas. *Lancet* ; 2:129 –132.
110. **Symon L, Jakubowski J & Kendall B., 1979.** Surgical treatment of giant pituitary adenomas. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* ; 42 : 973–982. (doi:10.1136/jnnp.42.11.973).
111. **Thibault Charles, Marie-Claire., 2001.** La reproduction chez les mammifères et l'homme page 2. Levasseur.
112. **Thierry Brue, Brigitte Delemer., 2005.** Les membres du groupe de travail de la SFE pour le consensus sur les hyperprolactinémies. Strasbourg.
113. **Touraine P et Goffin v., 2005.** Physiologie de la prolactine. *EMC-Endocrinologie*, 2(1), 50-76.
114. **Trouillas J, Delgrange E, Jouanneau E, et al., 2000.** Prolactinome chez l'homme: caractéristiques cliniques et histologiques. *Ann Endocrinol (Paris)* ; 61 :253-

257.

115. **Venkatesh Babu Segu., 2007.** Prolactinoma. (3 avril 2007).
116. **Verhelst J et al, J Clin Endocrinol Metab., 1999.** Les adenome hypophysaire 84 :2518.
117. **Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, et al., 2012.** Prolactinomes résistants à la dose standard de cabergoline: une étude multicentrique de 92 patients. *Eur J Endocrinol* ; 167 : 651-662.
118. **Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, Hazem A, Prasad C, et al., 2012.**Traitement de l'hyperprolactinémie: une revue systématique et une méta-analyse.
119. **Weber Molitch ME., 2008.** prolactinomas. Dans : Melmed S, Réd. The pituitary, 2^e éd. Cambridge, MA : Blackwell Science.
120. **Webster J, Piscitelli G, Polli A, D'Alberton A, Falsetti L, Ferrari C, Fioretti P, Giordano G, L'Hermite M, Ciccarelli E., 1992.** European Multicentre Cabergoline Dose-finding Study Group. Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study.
121. **Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF., 1994.** UNE comparaison de la cabergoline et de la bromocriptine dans le traitement de l'aménorrhée hyperprolactinémique. *N Engl J Med*; 331: 904–9.
122. **Wemeau J.L., Vialettes B., Schlienger J.L., 2014.** Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition. Elsevier Masson.17-33.

